

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



KARDIOLOGIJA

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ
И СНсФВ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АГ
В СОЧЕТАНИИ С СД 2 ТИПА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ
ФП ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО
СУРФАКТАНТА У БОЛЬНЫХ С COVID-19
ТЯЖЕЛОЙ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СС ПАТОЛОГИЕЙ

ГЕМОДИНАМИКА И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ
ФУНКЦИЯ СЕРДЦА ПРИ СД 1 ТИПА

АТЕРОСКЛЕРОЗ КАРОТИДНЫХ
И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ
СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОКС

РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ
НОВОГО САМОРАСКРЫВАЮЩЕГОСЯ
ТРАНСКАТЕТЕРНОГО КЛАПАНА PORTICO™
У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМ
АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

ASSESSMENT OF RIGHT VENTRICULAR
FUNCTIONS IN ACROMEGALY: COMPARISON
OF ACTIVE DISEASE WITH REMISSION

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ
БОЛЬНОЙ С ФИБРОМЫШЕЧНОЙ
ДИСПЛАЗИЕЙ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ:
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

8'2022

Том 62

СЕРДЦА ПАЦИЕНТОВ В ВАШИХ РУКАХ



Гипертрофия левого желудочка сегодня может привести к ХСН завтра¹

- ◆ АГ является причиной СН в 95% случаев²
- ◆ У половины пациентов после постановки диагноза ХСН продолжительность жизни не превышает 5 лет³
- ◆ Дисбаланс систем САС, РААС и НУП – ведущий механизм прогрессирования ХСН⁴⁻⁸
- ◆ За год в России умирают более 600 тысяч больных сердечной недостаточностью²

АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, САС – симпатно-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, НУП – натрийуретические пептиды.

1. Messerli F.H. et al. JACC: Heart Fail. 2017; 5(8):543–551. 2. Фомин И.В. Российский кардиологический журнал. 2016; 8 (136): 7–13. 3. Roger V.L. et al. JAMA. 2004;292(3):344–350. 4. Клинические рекомендации по хронической сердечной недостаточности МЗ РФ. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recommend/134>; 5. Braunwald E. JACC. 2015;65:1029–41. 6. Brewster U.C. et al. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24. 7. Pandey K.N. J Am Soc Hypertens. 2008 July 1; 2(4): 210–226. 8. Хирманов В.Н. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016; 6(2):3–25.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 70. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

502325/GenMed/AII/0822/1

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

8'2022

Том 62

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал, основанный в 1961 году. Учредитель – Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г. «Кардиология» цитируется и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы: Лякишев А. А.,
Мареев Ю. В., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «КлиниМед Консалтинг»
Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5, корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л. тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ ПОЧТЫ РОССИИ

Для индивидуальных подписчиков – ПП735
Для юридических лиц и организаций – ПН046

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Драпкина О. М. (Москва)	Погосова Н. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Покровский А. В. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Задионченко В. С. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Карпов Ю. А. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Мамедов М. Н. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Гуревич М. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Деев А. Д. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
		Samuel Lévy (Франция)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Джусипов А. К. (Казахстан)	Мареев Ю. В. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Попович М. И. (Молдавия)
Атьков О. Ю. (Москва)	Карпов Р. С. (Томск)	Савина Н. М. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Терещенко С. Н. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 18.08.2022. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Алгоритм использования ультразвуковой флоуметрии в сочетании с эпикардиальным ультразвуковым сканированием для интраоперационной оценки состоятельности шунтов при операциях коронарного шунтирования
Сигаев И. Ю., Керен М. А., Сливнева И. В., Шония З. Д., Марапов Д. И. 3
- Диастолическая дисфункция и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа
Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Личикаки В. А., Цой Е. И., Рябова Т. Р., Гусакова А. М., Суслова Т. Е., Мордовин В. Ф. 11
- Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий после интервенционного лечения. Результаты трехлетнего наблюдения
Эшиматов О. Р., Баталов Р. Е., Арчаков Е. А., Усенков С. Ю., Попов С. В. 19
- Применение ингаляционного сурфактанта у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией
Трофимов Н. А., Бабокин В. Е., Дубова А. В., Кошелькова А. В., Димитриева О. В., Родионов А. А., Абызов И. Н., Орешников Е. В., Анюров С. А., Жамлиханова С. С., Игонин Ю. А., Гордеева К. Э., Суркова Т. В., Никольский В. О. 27
- Гемодинамика и сократительная функция сердца при сахарном диабете 1 типа
Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Лукошкова Е. В., Просвирнин А. В., Капелько В. И. 33
- Атеросклероз каротидных и коронарных артерий у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом
Сагателян А. А., Константинова Е. В., Богданова А. А., Свет А. В., Першина Е. С., Першуков И. В., Гиляров М. Ю. 38
- Результаты имплантации нового самораскрывающегося транскатетерного клапана Portico™ у пациентов с дегенеративным аортальным стенозом
Комлев А. Е., Имаев Т. Э., Коллегаев А. С., Лепилин П. М., Макеев М. И., Акчурин Р. С. 45
- Assessment of right ventricular functions in acromegaly: comparison of active disease with remission
Osman Pirhan, Abdülcelil Sait Ertuğrul, Cennet Yıldız, Dilay Karabulut, Bahar Pehlivan, Hamide Piskinpasa, Sema Ciftci Dogansen, Meral Mert 52
- The use of systemic immune-inflammation index to predict new onset atrial fibrillation in the context of acute coronary syndrome
Muhammet Raşit Sayın, Ahmet Özderya, Ali Hakan Konuş, Murat Gökhan Yerlikaya, Mehmet Ali Maz, Ömer Faruk Çirakoğlu, Gülay Uzun, Faruk Kara 59

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Особенности ведения больной с фибромышечной дисплазией почечных артерий: клинический случай
Козлова Е. В., Булкина О. С., Лопухова В. В., Миронов В. М., Кушнир В. В., Василенко Е. И., Милько О. В., Карпов Ю. А. 65

Сигаев И. Ю.¹, Керен М. А.¹, Сливнева И. В.¹, Шония З. Д.¹, Марапов Д. И.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

АЛГОРИТМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ФЛОУМЕТРИИ В СОЧЕТАНИИ С ЭПИКАРДИАЛЬНЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ СКАНИРОВАНИЕМ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯТЕЛЬНОСТИ ШУНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Цель	Создание алгоритма использования ультразвуковой флоуметрии (УЗФ) и эпикардиального ультразвукового сканирования (ЭпиУЗС) для интраоперационной оценки анатомо-функциональной состоятельности кондуитов.
Материал и методы	Для оценки состоятельности 460 коронарных шунтов у 150 больных, оперированных на базе ФГБУ НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ (2018–2021 г.), проанализированы параметры, свидетельствующие о дисфункции шунта по данным УЗФ и ЭпиУЗС, подтвержденные результатами шунтографии. По результатам ROC-анализа определены значения Q_{mean} и PI , свидетельствовавшие о дисфункции шунта. С целью оценки прогностической ценности анализируемых параметров разработано дерево решений методом CHAID. На основании полученной прогностической модели разработан алгоритм интраоперационной диагностики анатомо-функциональной состоятельности шунтов при выполнении операции коронарного шунтирования.
Результаты	Согласно нашим данным, $Q_{mean} \leq 20,5$ мл/мин сопровождалось увеличением относительного риска (ОР) определения дисфункции шунтов (ОР – 8,2, 95% доверительный интервал – ДИ 4,4–15,2). Полученная модель свидетельствует о высокой точности прогнозирования дисфункции шунтов ($AUC = 0,906 \pm 0,03$). ОР развития дисфункции шунта при $PI \geq 2,65$ составил 3,3 (95% ДИ 2,17–5,08). Отмечалась достаточная точность прогностической модели для PI ($AUC = 0,745 \pm 0,042$) в отношении возможной дисфункции шунтов. В разработанном дереве классификации определены узлы высокого и низкого риска дисфункции шунта. Полученная модель характеризовалась высокими чувствительностью и специфичностью (100 и 84,3% соответственно).
Заключение	Комбинированное применение УЗФ и ЭпиУЗС позволяет с высокой точностью оценить как морфологические, так и функциональные характеристики потока по шунтам. Разработанный алгоритм интраоперационной диагностики анатомо-функциональной состоятельности шунтов может быть рекомендован к клиническому применению.
Ключевые слова	Ультразвуковая флоуметрия; эпикардиальное ультразвуковое сканирование; коронарное шунтирование; коронарография
Для цитирования	Sigaev I.Yu., Keren M.A., Slivneva I.V., Shonia Z.D., Marapov D.I. The Algorithm for Using Transit-time Flow Measurement and High-resolution Epicardial Ultrasound for Intraoperative Grafts Assessment during Coronary Artery Bypass Surgery. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):3–10. [Russian: Сигаев И.Ю., Керен М.А., Сливнева И.В., Шония З.Д., Марапов Д.И. Алгоритм использования ультразвуковой флоуметрии в сочетании с эпикардиальным ультразвуковым сканированием для интраоперационной оценки состоятельности шунтов при операциях коронарного шунтирования. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):3–10].
Автор для переписки	Сливнева Инесса Викторовна. E-mail: slivneva@mail.ru

Введение

Несмотря на то что с момента выполнения первой операции реваскуляризации миокарда прошло более 60 лет, актуальные клинические рекомендации [1] по-прежнему предлагают операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) в качестве приоритетного мето-

да лечения больных ишемической болезнью сердца, особенно со сложным множественным поражением коронарных артерий (КА) и сахарным диабетом. По данным ретроспективного анализа [2], функциональная несостоятельность шунтов наблюдается в 5 и 25% случаев через 3 и 12 мес, соответственно. Кроме того, по данным груп-

пы авторов [3], среди больных, перенесших при выполнении АКШ инфаркт миокарда (ИМ), у 22% он был связан с дефектами наложения анастомоза. В связи с этим проблема интраоперационного контроля качества накладываемых анастомозов по-прежнему чрезвычайно актуальна. Наиболее надежным методом определения дисфункции анастомоза является коронарошунтография, однако техническое обеспечение, необходимое для ее выполнения, не всегда доступно в стандартных операционных и сопряжено как с увеличением продолжительности операции и дополнительной нагрузкой контрастирования для пациента, так и с дополнительными расходами для клиники.

В свою очередь интраоперационная ультразвуковая флоуметрия (УЗФ) и эпикардальное ультразвуковое сканирование (ЭпиУЗС) являются технически простыми методами, позволяющими оценить гемодинамические и анатомические характеристики в наложенных шунтах [4]. Основными параметрами, позволяющими оценить приемлемость кровотока по шунту при помощи УЗФ, являются средняя объемная скорость кровотока (Q_{mean} , мл/мин), индекс пульсации (PI) и процент диастолического объема наполнения (DF). В ряде исследований сообщается о возможностях [5] и ограничениях [6] при интраоперационном использовании УЗФ, а также о связи между изменением параметров УЗФ и потребностью в ревизии шунта [7].

В настоящее время в доступной литературе крайне мало данных, отражающих опыт интраоперационного применения ЭпиУЗС, позволяющего оценивать анатомические характеристики анастомоза и линейные показатели кровотока по шунту [8]. Комбинированное применение ЭпиУЗС в дополнение к УЗФ, по-видимому, может значительно повышать ее диагностическую точность [9]. Однако в настоящее время на практике эти методы не применяются, в первую очередь из-за недостаточной изученности методов и ограниченности данных в отношении влияния полученных результатов на ближайшие и отдаленные клинические исходы [1].

В нашем исследовании представлен опыт ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» МЗ РФ в использовании УЗФ в сочетании с ЭпиУЗС для оценки оптимальности кровотока по шунту.

Цель

Создание алгоритма использования УЗФ и ЭпиУЗС для интраоперационной оценки анатомо-функциональной состоятельности кондуитов с учетом их возможностей и ограничений.

Материал и методы

В исследование были включены 150 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших в период

с 2018 по 2020 г. коронарное шунтирование с обязательным наложением маммарокоронарного шунта (МКШ) к передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) в условиях искусственного кровообращения, которым для оценки состоятельности шунтов интраоперационно выполнялись УЗФ, ЭпиУЗС с оценкой функции и анастомоза МКШ к ПМЖВ, а также контрольная контрастная коронарошунтография. Все пациенты подписали информированное согласие на использование их клинических данных в научном исследовании. На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета.

Критерии включения в исследование: наличие критических стенозов в КА $\geq 75\%$ по результатам коронарографии, первичное выполнение АКШ, маммарокоронарный кондуит для шунтирования ПМЖВ, прямое шунтирование КА. Критериями исключения из исследования являлись: нестабильная стенокардия или острый ИМ, необходимость выполнения сочетанных с АКШ внутрисердечных или сосудистых операций, необходимость наложения секвенциальных или композитных шунтов, перенесенный ранее Q-ИМ передней стенки левого желудочка (ЛЖ), сниженная фракция выброса ЛЖ ($< 40\%$).

УЗФ выполняли на аппарате Medistim MiraQ Cardiac (Осло, Норвегия) с подключаемым ультразвуковым датчиком 12,5 МГц. Анализировали следующие гемодинамические параметры: Q_{mean} , PI. Признаками дисфункции шунта по результатам УЗФ считали $Q_{mean} < 20$ мл/мин и $PI \geq 5$ [10, 11]. При ЭпиУЗС оценивали диаметр маммарокоронарного анастомоза к ПМЖВ (мм), линейную скорость кровотока до и после анастомоза (см/с), проходимость дистального анастомоза с оценкой МКШ к ПМЖВ. Признаками дисфункции шунта по ЭпиУЗС считали: сужение дистального анастомоза $\geq 50\%$, снижение линейной скорости кровотока по КА дистальнее места сформированного анастомоза. В сомнительных случаях (при противоречивых результатах, полученных методами УЗФ и ЭпиУЗС) нами выполнялась петлевая проба, представляющая собой пережатие целевой КА выше дистального анастомоза с целью оценки функции шунта с исходной и последующей оценкой динамики показателей УЗФ (Q_{mean} и PI).

Полученные результаты сравнивали с результатами интраоперационной контрастной шунтографии, выполненной на аппарате ОЕС 9900 Elite Cardiac General Electric Healthcare (США), при которой оценивали состояние проксимальных и дистальных анастомозов, проходимость контрастного вещества по шунту и нативной артерии на протяжении, степень стеноза в теле шунта и дистальном анастомозе, при наличии. Признаками дисфункции шунта по результатам шунтографии считали сужение в теле шунта и/или дистальном анастомозе более 50%, окклюзию шунта, перегиб шунта,

диссекцию кондуита, экстравазальное поступление контрастного вещества.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 13.0 и SPSS Statistics 26.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерий Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные были представлены в виде средних значений (М) и стандартных отклонений (SD). Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании дисфункции шунта применяли метод анализа ROC-кривых. С его помощью определяли оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивали исходя из значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Для оценки возможности прогнозирования дисфункции шунтов исходя из изучаемых параметров было построено дерево классификации с помощью метода CHAID (Chi Squared Automatic Interaction Detection). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В изучаемой группе больных ($n=150$) было шунтировано 460 КА, из которых 150 МКШ к ПМЖВ, 168 аутовенозных шунтов к правой КА (ПКА) и ее ветвям и 142 аутовенозных шунта к огибающей ветви (ОВ) и ее ветвям.

Всего по данным шунтографии было выявлено 54 дефекта контрастирования, из них 29 в МКШ к ПМЖВ. Причинами дисфункции были стеноз просвета шунта $\geq 50\%$ (12; 2,6%), сужение дистального анастомоза $\geq 50\%$ (7; 1,5%), сужение нативной КА после анастомоза $\geq 50\%$

(13; 2,8%), изгиб/перегиб/перекрут со стенозом $\geq 50\%$ (9; 1,9%), тромбоз шунта (4; 0,9%), экстравазальная компрессия шунта (9; 1,9%).

По данным УЗФ, снижение $Q_{mean} < 20$ мл/мин при шунтировании МКШ к ПМЖВ выявлено в 20 (13,3%) случаях (среднее Q_{mean} составило $17,2 \pm 3,1$ мл/мин), в шунтах к ОВ – в 14 (9,8%) случаях ($14,3 \pm 4,0$ мл/мин), в шунтах к ПКА – в 19 (11,3%) случаях ($15,2 \pm 3,1$ мл/мин). $PI > 5$ в МКШ к ПМЖВ выявлено в 19 (12,6%) случаях (средний PI $7,3 \pm 2,2$), для шунтов к ОВ – в 13 (9,1%) случаях ($8,3 \pm 2,0$), для шунтов к ПКА – в 12 (7,1%) случаях ($8,0 \pm 4,3$). По результатам ЭпиУЗС выявлено 45 дефектов, обусловленных сужением дистального анастомоза, ушиванием «носика» или «пятки» дистального анастомоза, турбулентным потоком крови в зоне анастомоза и спазмом КА.

В зависимости от полученных значений УЗФ в исследуемых шунтах ($n=460$) мы условно выделили 4 возможных варианта окончательных решений (рис. 1). Вариант I, при котором $Q_{mean} > 20$ мл/мин, а $PI < 5$ (наблюдаясь в 378, или 82%, шунтах), расценивали как нормально функционирующий шунт; при $Q_{mean} < 20$ мл/мин и $PI > 5$ (вариант II) шунт расценивали как нефункционирующий. В остальных случаях (вариант III при $Q_{mean} > 20$ мл/мин и $PI > 5$ и вариант IV при $Q_{mean} < 20$ мл/мин и $PI < 5$) ситуация была оценена как сомнительная, и решение принимали после получения дополнительных данных с помощью ЭпиУЗС и/или шунтографии (рис. 1).

По результатам ROC-анализа, выполненного на основании диагностики 150 маммарокоронарных анастомозов, сформированных к ПМЖВ, были определены значения Q_{mean} и PI , свидетельствовавшие о дисфункции шунта (рис. 2). Согласно нашим данным, $Q_{mean} \leq 20,5$ мл/мин сопровождалось увеличением относительного риска (ОР) дисфункции шунта в 8,2 раза (95% доверительный интервал – ДИ 4,4–15,2). Чувствитель-

Рисунок 1. Варианты окончательных решений по результатам УЗФ, полученных при оценке маммарокоронарных и аутовенозных шунтов средней объемной скорости кровотока (Q_{mean}) и индекса пульсации (PI)

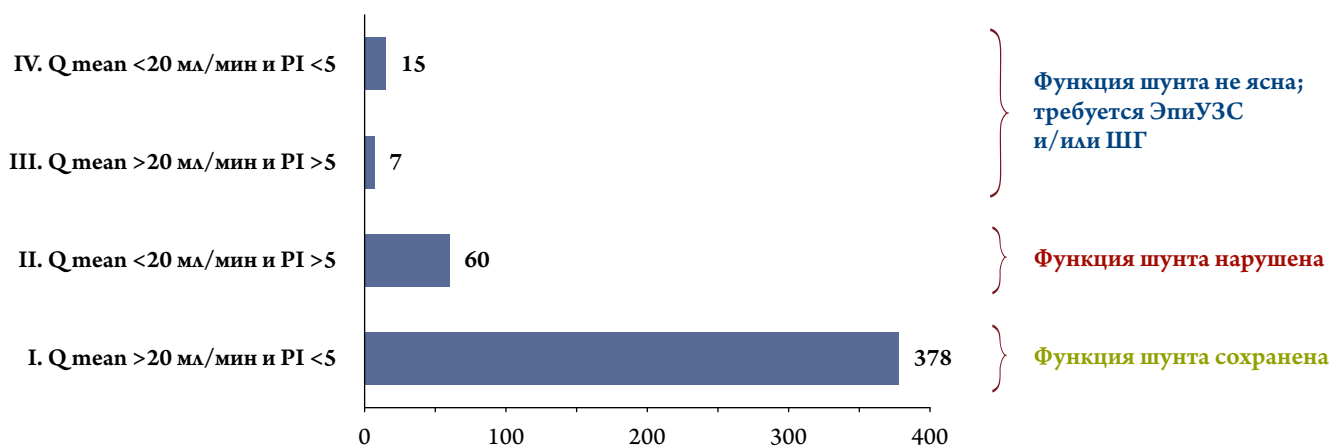
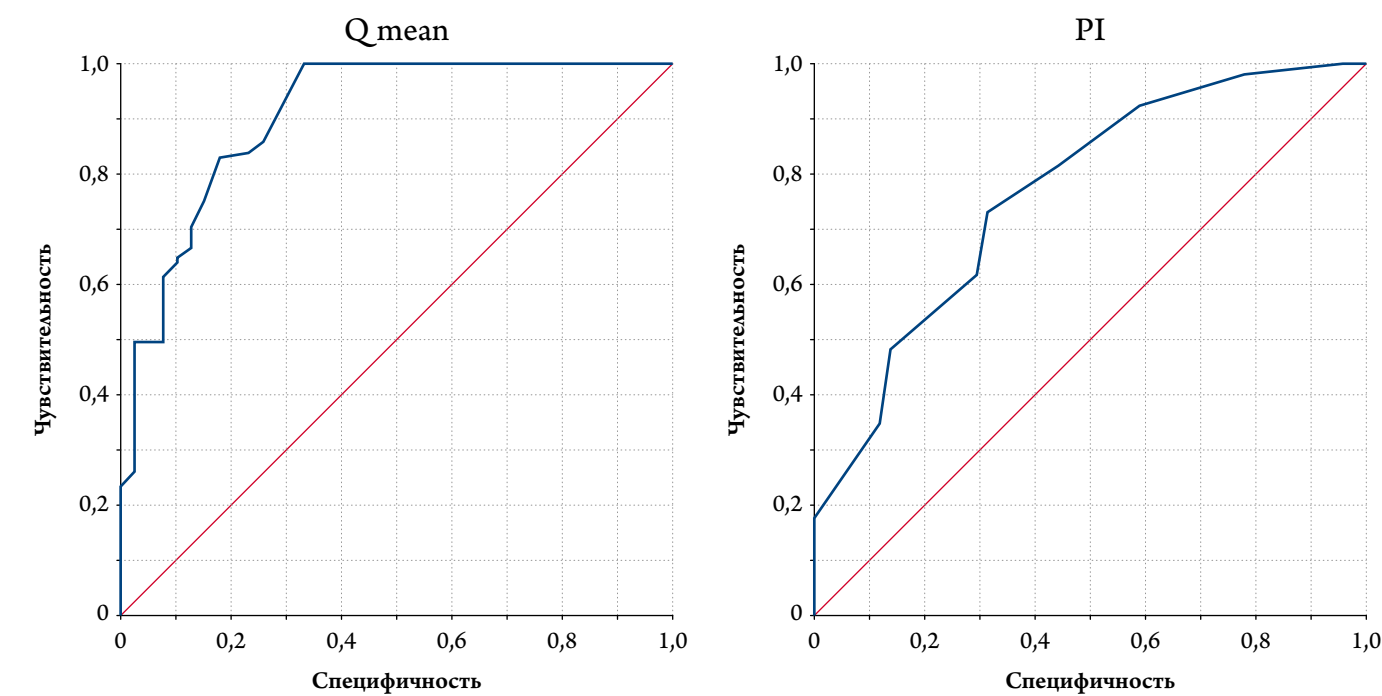


Рисунок 2. ROC-кривые для показателей средней объемной скорости кровотока (Q mean) и индекса пульсации (PI)



ность модели составила 100% (95% ДИ 96,6–100%), специфичность – 74,3% (95% ДИ 58,9–85,4%). Полученная модель свидетельствует о высокой точности прогнозирования возможной дисфункции шунтов (AUC = 0,906±0,03).

В свою очередь, пороговое значение PI составило 2,65. PI, равный или выше 2,65, свидетельствовал о возможной дисфункции шунта (чувствительность модели 80,1%; 95% ДИ 72,1–86,2%; специфичность – 65,7%; 95% ДИ 49,8–78,7%). Отмечалась достаточная точность прогностической модели для PI (AUC = 0,745±0,042) в отношении возможной дисфункции шунтов. ОР дисфункции шунта при PI выше или равном 2,65 составил 3,3 (95% ДИ 2,17–5,08).

С помощью метода CHAID была разработана многофакторная прогностическая модель (дерево классификаций) с определением наиболее сильного предиктора несостоятельности шунтов, сопоставимого с дисфункцией шунта по данным шунтографии (рис. 3), которым являлось наличие визуальных дефектов контрастирования по данным ЭпиУЗС (оценка включала анализ состояния 150 маммарокоронарных кондуитов). К визуальным (качественным) характеристикам по данным ЭпиУЗС относились сужение дистального анастомоза, ушивание «носика» дистального анастомоза, ушивание «пятки» дистального анастомоза, спазм коронарной артерии и/или внутренней грудной артерии. Терминальные узлы, полученные в ходе многомерного расщепления узлов,

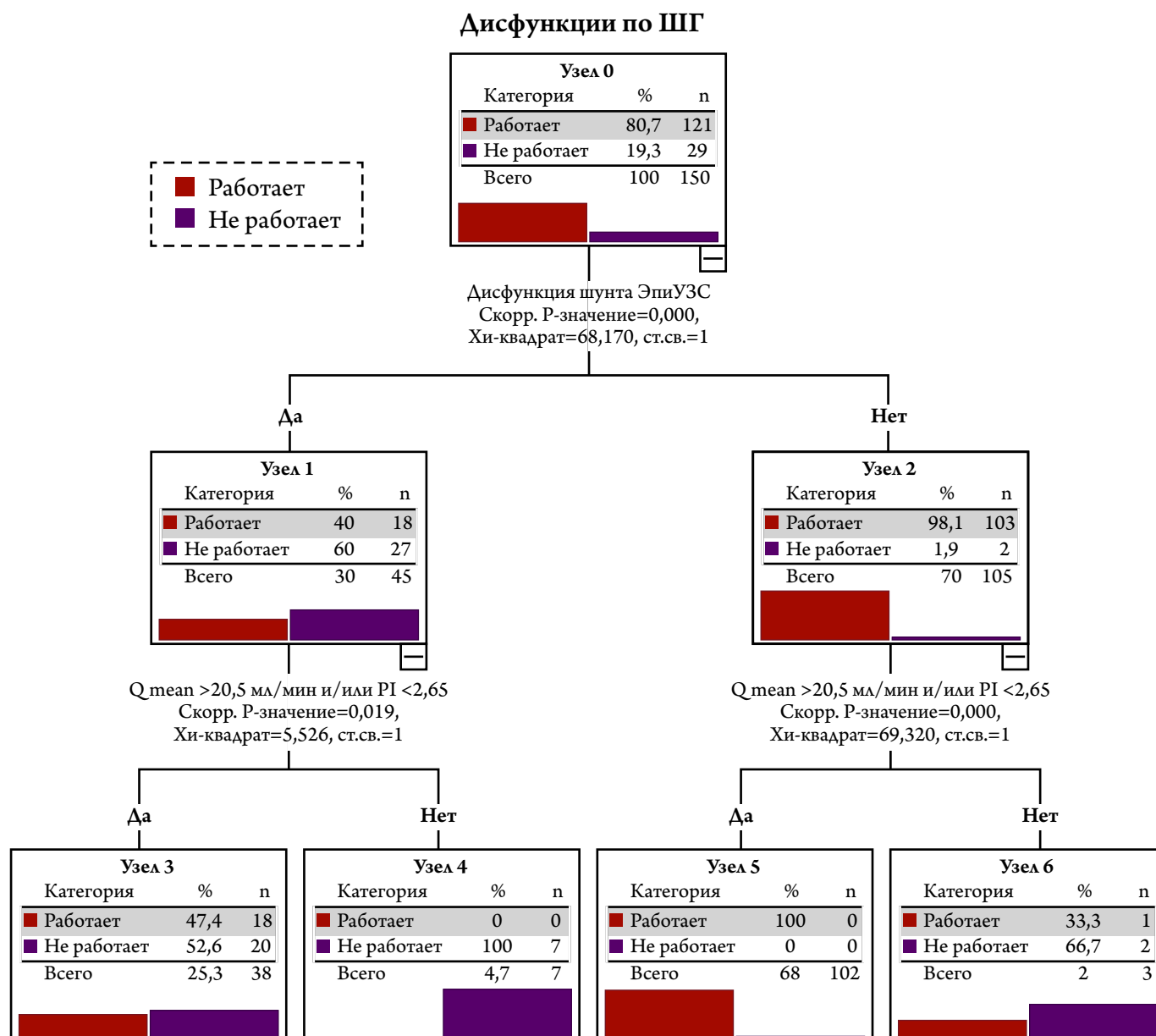
Таблица 1. Распределение данных в исследуемых совокупностях

№ узла	Предиктор	Доля узла в общей структуре, абс. (%)	Доля дисфункций в узле, %	Индекс*, %
4	Наличие визуальных дефектов контрастирования (по данным ЭпиУЗС) + нарушенные характеристики потока (Q mean <20,5 мл/мин и/или PI ≥2,65) по данным УЗФ	7 (4,7)	100,0	517,2
6	Отсутствие визуальных дефектов контрастирования (по данным ЭпиУЗС) + нарушенные характеристики потока (Q mean <20,5 мл/мин и/или PI ≥2,65) по данным УЗФ	3 (2,0)	66,7	344,8
3	Наличие визуальных дефектов контрастирования по данным ЭпиУЗС + характеристики потока по данным УЗФ сохранены	38 (25,3)	52,6	272,2
5	Отсутствие предикторов, отсутствие визуальных дефектов по данным ЭпиУЗС + характеристики потока по данным УЗФ сохранены	102 (68)	0,0	0,0

* – отношение процента наблюдений в узле к проценту наблюдений в выборке в целом; ЭпиУЗС – эпикардальное ультразвуковое сканирование; УЗФ – ультразвуковая флоуметрия.

Желтым цветом выделены узлы (4, 6 и 3), отражающие высокую вероятность выявления дисфункции кровотока по шунту, зеленым цветом (узел 5) – низкую вероятность выявления дисфункции кровотока по шунту.

Рисунок 3. Дерево классификации пациентов по вероятности дисфункции шунта в зависимости от визуальных и скоростных показателей в качестве предикторов



ШГ – шунтография; ЭпиУЗС – эпикардальное ультразвуковое сканирование.

представляют собой наилучшие окончательные решения. Мы получили 4 узла, представляющих наиболее распространенные случаи в ходе нашего исследования.

В узле № 5, по данным ЭпиУЗС, отсутствовали визуальные изменения в шунтах (подтверждено результатами шунтографии), что сочеталось с сохранными показателями кровотока по данным УЗФ ($Q_{mean} > 20,5$ мл/мин и/или $PI < 2,65$) и расценивалось нами как удовлетворительный кровоток по целевой КА.

Наибольшая частота дисфункций шунтов в исследуемой совокупности (узел № 4), впоследствии подтвержденных данными шунтографии, определялась при наличии визуальных изменений (структурных, т.е. анатомических) по ЭпиУЗС в сочетании с нарушенными

характеристиками потока ($Q_{mean} < 20,5$ мл/мин и/или $PI \geq 2,65$) по данным УЗФ.

Частота выявления дисфункций шунтов при наличии в них визуальных изменений (структурных, анатомических, спазм) с сохранными скоростными показателями, по данным УЗФ ($Q_{mean} > 20,5$ и $PI < 2,65$), составляла 52,6% – узел № 3.

Дисфункция шунтов в отсутствие визуальных дефектов, по данным ЭпиУЗС, в сочетании с нарушенными показателями по УЗФ ($Q_{mean} < 20,5$ мл/мин и/или $PI \geq 2,65$) определялась в 66,7% случаев в исследуемой совокупности (узел № 6). Распределение данных, включенных в дерево классификаций, представлено в табл. 1.

Согласно представленным данным, вероятность дисфункции шунта в терминальном узле 5 была низкой,

а в терминальных узлах 3, 4 и 6 – выше средней по выборке. Полученная модель характеризовалась высокими чувствительностью и специфичностью, составившими 100% (29 верных прогнозов среди 29 случаев дисфункции шунта) и 84,3% (102 верных прогноза из 121 случая работающего шунта), соответственно.

Обсуждение

Интраоперационное измерение коронарного кровотока позволяет оценить функциональное состояние кондуитов, выявить и исправить технические ошибки при формировании анастомоза до завершения операции коронарного шунтирования. Послеоперационная шунтография по-прежнему остается «золотым стандартом» оценки кровотока по шунту, несмотря на такие ограничения, как инвазивность, вынужденная пролонгация операции и необходимость в соответствующем оснащении операционной. В свою очередь, альтернативные методы интраоперационной диагностики, в частности УЗФ и ЭпиУЗС, просты в использовании, доступны и позволяют оценить как количественные, так и качественные показатели кровотока. В Рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2019) выполнение УЗФ рекомендуется для интраоперационной оценки функционального состояния кондуита (класс IIa, уровень доказательности B), в то же время подчеркивается недостаточная изученность метода и влияния его результатов на клинические исходы [1]. Несмотря на техническую доступность УЗФ, следует отметить отсутствие единого мнения в отношении нормальных пороговых значений Q_{mean} и PI. W. Wijns и соавт. [12] показали, что $Q_{mean} < 20$ мл/мин и $PI > 5$ могут указывать на дисфункцию шунтов. В свою очередь, по мнению P. Lehnert и соавт. [13], нормальные показатели потока различаются в зависимости от типа кондуита: при формировании анастомоза из левой внутренней грудной артерии к ПМЖВ оптимальным было $Q_{mean} \geq 20$ мл/мин, а для венозных кондуитов ≥ 30 мл/мин. Однако другими авторами была показана клиническая приемлемость более низких значений Q_{mean} (> 10 – 15 мл/мин) [14, 15]. В свою очередь, PI также служит показателем, отражающим приемлемость кровотока по шунту. По мнению G. D'Ancona и соавт. [16], $PI < 5$ свидетельствует о недостаточности кровотока. Однако в другом исследовании в качестве маркера функциональной несостоятельности потока по шунту были получены более низкие значения PI ($PI < 3$) [17]. В.В. Базылев и соавт. [18] показали увеличение ОР окклюзии шунта в 1,3 раза при повышении PI на каждую единицу.

Идея верификации состоятельности кондуитов с помощью интраоперационной визуализации с высоким разрешением появилась в 80-х годах прошлого века, однако из-за отсутствия технического совершенствования (от-

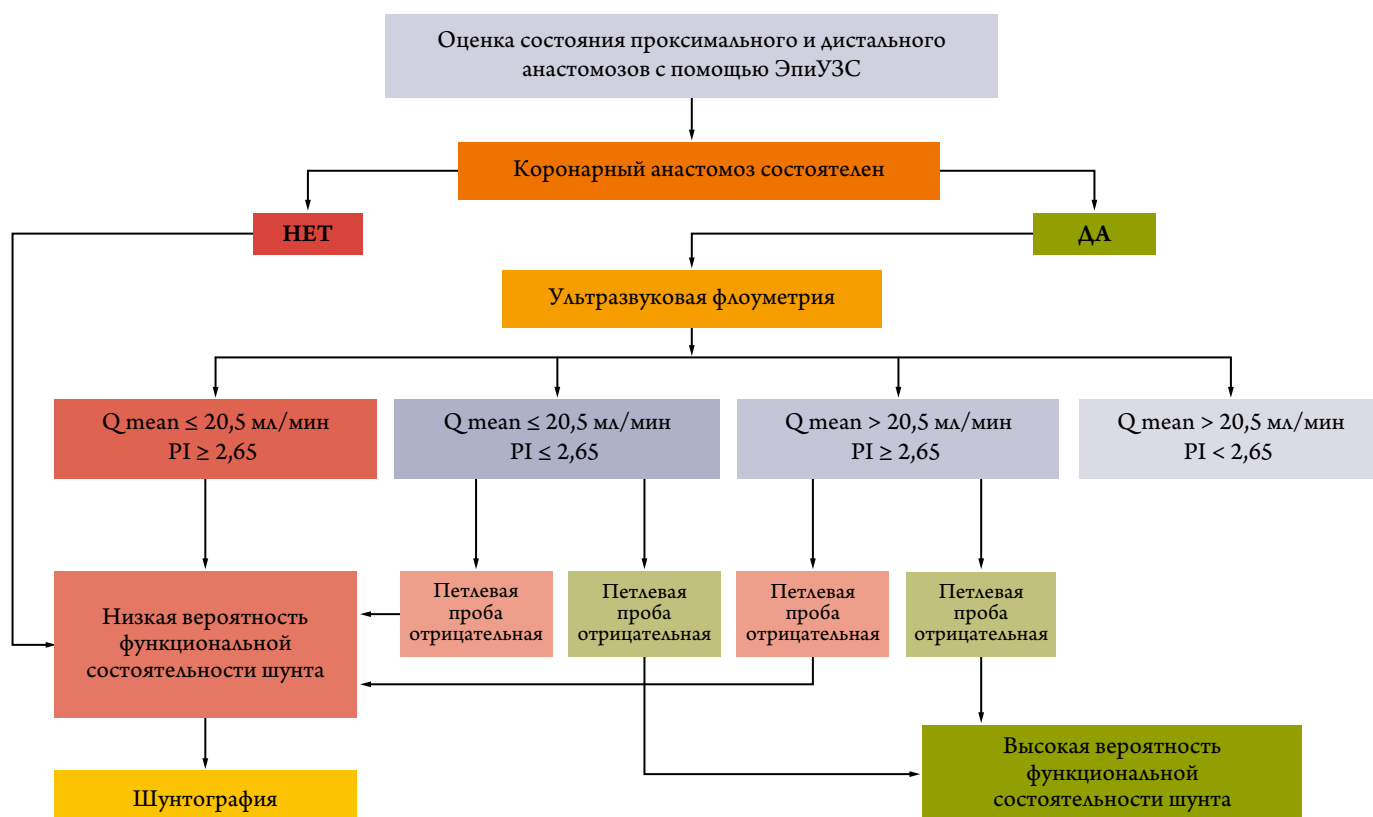
сутствие датчиков малого диаметра) ЭпиУЗС было внедрено в клиническую практику относительно недавно [19, 20] и до сих пор не нашло широкого применения. По мнению L.F. Hiratzka и соавт. [21], метод ЭпиУЗС способствует идентификации морфологических нарушений в теле трансплантата и в месте анастомоза. Исследования показывают широкие возможности сочетанного применения методов УЗФ и ЭпиУЗС, однако указывают на необходимость проведения более широких клинических исследований [22]. В наших более ранних исследованиях показана низкая чувствительность как изолированной УЗФ, так и изолированного ЭпиУЗС, однако комбинированное применение методов УЗФ и ЭпиУЗС повышало диагностическую точность исследования (для УЗФ в сочетании с ЭпиУЗС чувствительность составила 93%, специфичность – 94%) [7].

Потребность в дополнительной оценке возможностей клинического применения УЗФ и ЭпиУЗС обусловила цель нашего исследования, которой являлась разработка алгоритма комбинированного интраоперационного применения УЗФ и ЭпиУЗС для оценки состоятельности кондуитов.

Согласно результатам ROC-анализа, пороговые значения $Q_{mean} \leq 20,5$ мл/мин и $PI \geq 2,65$ сопровождались увеличением ОР несостоятельности шунтов в 8,2 раза (95% ДИ 4,4–15,12) и в 3,3 раза (95% ДИ 2,17–5,08) соответственно.

Для создания алгоритма интраоперационной анатомо-функциональной оценки состоятельности шунтов был проведен многофакторный анализ и построено дерево классификаций методом CHAID, которое является способом представления данных в последовательной иерархической структуре, где каждому объекту соответствует единственный узел, дающий окончательное решение. При построении дерева классификаций были использованы данные, полученные при интраоперационном проведении ЭпиУЗС и УЗФ. Сопоставление данных проводилось с результатами эталонного метода оценки состоятельности шунтов – шунтографии. Нами получены 4 окончательных решения (4 узла), основой которых являлись качественные признаки оценки состоятельности шунтов (визуальные характеристики по данным ЭпиУЗС), из которых 3 были определены как варианты с высоким риском развития дисфункции шунтов (узлы № 3, 4, 6). Наибольший диагностический интерес представляет узел № 4, включающий сочетание визуальных дефектов контрастирования по данным ЭпиУЗС и нарушенных потоковых характеристик по данным УЗФ и отображающий наивысший риск несостоятельности шунта. Среди узлов высокого риска узел № 3 отличался наибольшим числом случаев в общей когорте исследуемых признаков. Несмотря на отсутствие визуальных дефектов контрастирования, нарушен-

Рисунок 4. Алгоритм интраоперационной диагностики анатомо-функциональной состоятельности шунтов при выполнении операции коронарного шунтирования



ЭпиУЗС – эпикардальное ультразвуковое сканирование; УЗФ – ультразвуковая флоуметрия; средняя объемная скорость кровотока (Q_{mean}); индекс пульсации (PI).

ные потоковые характеристики по данным УЗФ ($Q_{mean} < 20,5$ мл/мин и/или $PI \geq 2,65$) также относились к категории высокого риска (узел № 6) и сопровождалась частотой дисфункции шунта 66,7%.

Полученное дерево классификации характеризовалось высокими чувствительностью (100%) и специфичностью (84,3%), что позволило нам разработать алгоритм интраоперационной диагностики анатомо-функциональной состоятельности шунтов (рис.4). На основании предложенного нами алгоритма в сомнительных ситуациях (при $Q_{mean} \leq 20,5$ мл/мин и $PI < 2,65$ или при $Q_{mean} > 20,5$ мл/мин и $PI \geq 2,65$) рекомендуется использовать петлевую пробу. Отрицательная петлевая проба свидетельствует о высокой вероятности удовлетворительной работы шунта и, по нашему мнению, не требует дополнительного уточнения состоятельности шунта. В свою очередь положительная петлевая проба на фоне измененных показателей потока, по данным УЗФ, свидетельствует о низкой вероятности функциональной состоятельности шунта, и для принятия окончательного решения требуется шунтография.

Таким образом, нами впервые представлен комплексный подход к интраоперационной диагностике дисфунк-

ции шунтов, осуществляемый при помощи сочетанного применения УЗФ и ЭпиУЗС. Предложенный алгоритм прост и легко воспроизводим, и способен с высокой точностью отразить не только наличие гемодинамических нарушений, но и выявить морфологические дефекты проходимости анастомоза, что делает его наиболее привлекательным для применения в коронарной хирургии.

Заключение

Возможность использования простых и технически доступных методов интраоперационной оценки шунта в клинической практике – чрезвычайно важный аспект для коронарной хирургии. Согласно результатам нашего исследования, применение эпикардального ультразвукового сканирования в дополнение к ультразвуковой флоуметрии повышает диагностическую ценность исследования и позволяет с высокой точностью оценить как морфологические (эпикардальное ультразвуковое сканирование), так и функциональные (ультразвуковая флоуметрия) характеристики потока по шунтам. С учетом высоких чувствительности и специфичности дерева классификации, разработанный на его основании алгоритм интраоперационной диагностики анатомо-функци-

ональной состоятельности шунтов может быть рекомендован к клиническому применению. Важно также подчеркнуть необходимость продолжения исследований в этом направлении для понимания взаимосвязи между интраоперационными результатами ультразвуковой флоуметрии и эпикардального ультразвукового сканирования

и отдаленными исходами после операции коронарного шунтирования.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.04.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):151–226. [Russian: Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. и др. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации Кардио-торакальных Хирургов (EACTS). Разработаны с участием Европейской Ассоциации по Чрескожным Сердечно-сосудистым Вмешательствам (EAPCI). Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):151–226]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
2. Balacumaraswami L, Taggart DP. Intraoperative Imaging Techniques to Assess Coronary Artery Bypass Graft Patency. The Annals of Thoracic Surgery. 2007;83(6):2251–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.12.025
3. Fabricius A. Early angiographic control of perioperative ischemia after coronary artery bypass grafting. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2001;19(6):853–8. DOI: 10.1016/S1010-7940(01)00692-3
4. D'Ancona G, Karamanoukian HL, Salerno TA, Ricci M, Bergsland J. Flow measurement in coronary artery surgery. The Annals of Thoracic Surgery. 2000;69(4):1300–1. DOI: 10.1016/S0003-4975(99)01547-7
5. Kieser TM, Rose S, Kowalewski R, Belenkie I. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: a series of 1000 consecutive arterial grafts. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2010;38(2):155–62. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.01.026
6. Niclauss L. Techniques and standards in intraoperative graft verification by transit time flow measurement after coronary artery bypass graft surgery: a critical review. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;51(1):26–33. DOI: 10.1093/ejcts/ezw203
7. Sigaev I.Yu., Keren M.A., Shoniya Z.D. The possibilities of ultrasound flowmetry in combination with epicardial ultrasound scanning for a comprehensive assessment of the functional state of the conduits during coronary bypass surgery. Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2021;63(2):133–9. [Russian: Сигаев И.Ю., Керен М.А., Шония З.Д. Возможности ультразвуковой флоуметрии в сочетании с эпикардальным ультразвуковым сканированием для комплексной оценки функционального состояния кондуитов при операциях коронарного шунтирования. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;63(2):133–9]. DOI: 10.24022/0236-2791-2021-63-2-133-139
8. Di Giammarco G, Marinelli D. Intraoperative graft assessment and imaging of native coronary arteries. Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2018;34(Suppl 3):297–301. DOI: 10.1007/s12055-018-0697-0
9. Thuijs DJFM, Bekker MWA, Taggart DP, Kappetein AP, Kieser TM, Wendt D et al. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2019;56(4):654–63. DOI: 10.1093/ejcts/ezz075
10. Hiraoka A, Fukushima S, Miyagawa S, Yoshikawa Y, Saito S, Domae K et al. Quantity and quality of graft flow in coronary artery bypass grafting is associated with cardiac computed tomography study-based anatomical and functional parameters. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;52(5):909–16. DOI: 10.1093/ejcts/ezx210
11. Ohmes LB, Di Franco A, Giammarco GD, Rosati CM, Lau C, Girardi LN et al. Techniques for intraoperative graft assessment in coronary artery bypass surgery. Journal of Thoracic Disease. 2017;9(Suppl 4):S327–32. DOI: 10.21037/jtd.2017.03.77
12. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 2010;31(20):2501–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq277
13. Lehnert P, Möller CH, Damgaard S, Gerds TA, Steinbrüchel DA. Transit-Time Flow Measurement as a Predictor of Coronary Bypass Graft Failure at One Year Angiographic Follow-Up. Journal of Cardiac Surgery. 2015;30(1):47–52. DOI: 10.1111/jocs.12471
14. Handa T, Orihashi K, Nishimori H, Fukutomi T, Yamamoto M, Kon-do N et al. Maximal blood flow acceleration analysis in the early diastolic phase for in situ internal thoracic artery bypass grafts: a new transit-time flow measurement predictor of graft failure following coronary artery bypass grafting. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2015;20(4):449–57. DOI: 10.1093/icvts/ivu448
15. Walker PF, Daniel WT, Moss E, Thourani VH, Kilgo P, Liberman HA et al. The Accuracy of Transit Time Flow Measurement in Predicting Graft Patency after Coronary Artery Bypass Grafting. Innovations. 2013;8(6):416–9. DOI: 10.1097/imi.0000000000000021
16. D'Ancona G, Karamanoukian HL, Salerno TA, Schmid S, Bergsland J. Flow measurement in coronary surgery. The Heart Surgery Forum. 1999;2(2):121–4. PMID: 11276468
17. Uehara M, Muraki S, Takagi N, Yanase Y, Tabuchi M, Tachibana K et al. Evaluation of gastroepiploic arterial grafts to right coronary artery using transit-time flow measurement. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2015;47(3):459–63. DOI: 10.1093/ejcts/ezu229
18. Bazylev V.V., Nemchenko E.V., Rosseikin E.V., Mikulyak A.I. Flowmetric and angiographic predictors of coronary bypass occlusion. Angiology and vascular surgery. 2018;24(2):49–55. [Russian: Базылев В.В., Немченко Е.В., Россейкин Е.В., Микulyak А.И. Флоуметрические и ангиографические предикторы окклюзии коронарных шунтов. Ангиология и сосудистая хирургия. 2018;24(2):49–55]
19. Ravulapalli H, Karthekeyan R, Vakumudi M, Srigiri R, Saldanha R, Sulaiman S. Intraoperative anastomotic site detection and assessment of LIMA-to-LAD anastomosis by epicardial ultrasound in off-pump coronary artery bypass grafting - A prospective single-blinded study. Annals of Cardiac Anaesthesia. 2010;13(3):231–5. DOI: 10.4103/0971-9784.69069
20. Budde RPJ, Bakker PFA, Gründeman PF, Borst C. High-frequency epicardial ultrasound: review of a multipurpose intraoperative tool for coronary surgery. Surgical Endoscopy. 2009;23(3):467–76. DOI: 10.1007/s00464-008-0082-y
21. Hiratzka LF, McPherson DD, Lamberth WC, Brandt B, Armstrong ML, Schröder E et al. Intraoperative evaluation of coronary artery bypass graft anastomoses with high-frequency epicardial echocardiography: experimental validation and initial patient studies. Circulation. 1986;73(6):1199–205. DOI: 10.1161/01.CIR.73.6.1199
22. Di Giammarco G, Canosa C, Foschi M, Rabozzi R, Marinelli D, Masuyama S et al. Intraoperative graft verification in coronary surgery: increased diagnostic accuracy adding high-resolution epicardial ultrasonography to transit-time flow measurement. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2014;45(3):e41–5. DOI: 10.1093/ejcts/ezt580

Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Личикаки В. А.,
Цой Е. И., Рябова Т. Р., Гусакова А. М., Суслова Т. Е., Мордовин В. Ф.

ФГБНУ «НИИ кардиологии», Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Цель	Изучить частоту развития и клинико-патофизиологические особенности диастолической дисфункции (ДД) и хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.
Материал и методы	Проведено одномоментное простое исследование, в котором приняли участие 36 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа (средний возраст $61,4 \pm 6,4$ года; 14 мужчин). Всем больным проводили измерение офисного и 24-часового артериального давления (АД), эхокардиографию по стандартной методике с оценкой диастолической функции (ДФ) и желудочково-артериального сопряжения, доплерографию почечного кровотока, лабораторные тесты (глюкоза крови, гликированный гемоглобин, креатинин крови, альфа-фактор некроза опухоли – альфа-ФНО, мозговой натрийуретический пептид – МНУП, матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов – ММП-2, ММП-9, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 – ТИМП-1, суточная протеинурия и объем суточной мочи). ХСНсФВ диагностировали в соответствии с критериями Американского общества эхокардиографии и Европейского общества кардиологов 2019 г., Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХСН от 2017 и 2020 гг.
Результаты	ДД имела у всех обследованных пациентов. Частота выявления ХСНсФВ, согласно Российским рекомендациям 2017 г., составила 100%, по рекомендациям 2020 г., включающим обязательное повышение МНУП, а также по критериям Европейских рекомендаций от 2019 г. – 89%. В 55,6% случаев ДД соответствовала II степени (псевдонормальному типу). Согласно корреляционному анализу ухудшение ДФ было связано с увеличением пульсового АД, массы миокарда, артериального и левожелудочкового эластанса (эластичности артериальной стенки и левого желудочка), базальной гликемии и длительности СД, уровня ММП-2, протеинурии, креатинина крови и сосудистого сопротивления в почках, а также с уменьшением объема суточной мочи, снижением уровня ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-1/ММП-2. Значимость взаимосвязей среднего отношения E/e' с уровнем ночного пульсового АД, ММП-9 и объемом суточной мочи подтверждена результатами множественного линейного регрессионного анализа. Повышение жесткости миокарда и сосудистой стенки, увеличение уровня ММП-2, альфа-ФНО и снижение объема суточной мочи ассоциировались с прогрессирующим ухудшением ДФ.
Заключение	Для сочетания РАГ и СД 2-го типа характерна крайне высокая частота развития ДД, определяющая высокую распространенность ХСНсФВ. Развитие и прогрессирование ДД у больных данной категории тесно связано с комплексом метаболических, провоспалительных и профибротических биомаркеров, повышением жесткости сосудистой стенки, выраженностью гипертрофии левого желудочка, а также со структурно-функциональными изменениями почек.
Ключевые слова	Диастолическая дисфункция; сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка; сахарный диабет 2-го типа; резистентная артериальная гипертензия; биомаркеры; воспаление
Для цитирования	Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Zyubanova I.V., Lichikaki V.A., Tsoi E.I., Ryabova T.R. et al. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Patients With Resistant Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):11–18. [Russian: Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Зюбанова И.В., Личикаки В.А., Цой Е.И., Рябова Т.Р. и др. Диастолическая дисфункция и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):11–18].
Для цитирования	Манукян Мушег Айкович. E-mail: manukyan.musheg@yandex.ru

Введение

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) характеризуется высокой сердечно-сосудистой смертностью, а центральное место в ее патофизиологии занимает диастолическая дисфункция (ДД) [1]. Согласно современной концепции, развитие ДД сопровождается структурными и функциональными изменениями миокарда вследствие нарушения внутриклеточного обмена, развития окислительного стресса, снижения уровней оксида азота и циклического гуанозинмонофосфата, дисфункции эндотелия и микроваскулярного русла, гипертрофии кардиомиоцитов, интерстициального фиброза и хронического низкоинтенсивного воспаления [1, 2]. Итогом этих процессов служат нарушение расслабления левого желудочка (ЛЖ), снижение его растяжимости и неспособность к адекватному наполнению. Предполагается, что элементы метаболического синдрома, в частности сахарный диабет (СД) 2-го типа, ожирение и артериальная гипертензия (АГ) стимулируют развитие и дальнейшее прогрессирование бессимптомной ДД.

Сочетание АГ и СД ускоряет процессы повреждения миокарда, особенно при неконтролируемом течении АГ [3]. Вместе с тем патофизиологические и молекулярные механизмы формирования и прогрессирования ДД как основополагающей причины ХСНсФВ, а также её частота у больных резистентной АГ (РАГ) в сочетании с СД, изучены недостаточно. Несмотря на установленную неблагоприятную прогностическую значимость повышения такого показателя ДД, как отношение E/e'

[4, 5], сведения о его связи с клиническими и инструментальными данными у больных СД с неконтролируемым течением АГ крайне ограничены.

Цель исследования

Изучить частоту развития и клинико-патофизиологические особенности ДД и ХСНсФВ у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа.

Материал и методы

В исследование были включены 36 больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа. Критериями исключения были фибрилляция предсердий, стенозы митрального и аортального клапанов, фракция выброса (ФВ) ЛЖ $<50\%$. Исходные клинико-демографические данные исследуемых пациентов представлены в табл. 1.

Большинство больных принимали диуретики, препараты, подавляющие активность симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, а также антагонисты кальция (табл. 2).

Всем пациентам измеряли офисное и 24-часовое артериальное давление – АД (система автоматического измерения АВРМ-04, осциллометрический метод). Лабораторные тесты включали оценку базальной гликемии, функции почек (суточная альбуминурия), креатинин сыворотки крови, расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI и гликированного гемоглобина (HbA1c) на основе турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа, выполненного на системе Roche/Hitachi Cobas C501. Методом иммунофер-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Показатель	Значение
Возраст, годы	61,4±6,4
Мужской пол	14 (38,9%)
ФВ ЛЖ, %	66,9±5,38
Индекс массы тела, кг/м ²	35,2±5,4
Хроническая болезнь почек III стадии	11 (30,6%)
Ишемическая болезнь сердца	23 (63,9%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (11,1%)
Инсульт в анамнезе	10 (27,8%)
Периферический атеросклероз	34 (94,4%)
Абдоминальное ожирение	30 (83,3%)
Изолированная систолическая АГ	(48,6%)
Гипертрофия левого желудочка	32 (88,9%)
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	172,1±17,3/89,8±16,4
САД/ДАД-24, мм рт. ст.	158,6±15,2/79,8±12,7
Гликированный гемоглобин, %	7,2±1,2
Базальная гликемия, ммоль/л	8,6±2,3
СКФ (по формуле СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	70,8±22,2

Таблица 2. Характеристика антигипертензивной, сахароснижающей и липидснижающей терапии у обследованных больных

Показатель	Значение
Антигипертензивная терапия	
Число антигипертензивных препаратов у одного больного	4,5±1
Бета-адреноблокаторы	28 (77,8)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II	35 (97,2)
Диуретики	35 (97,2)
Антагонисты кальция	30 (83,3)
Другие	16 (44,4)
Агонисты имидазолиновых рецепторов	12 (33,3)
Альфа-адреноблокаторы	5 (13,9)
Сахароснижающая терапия	
Инсулинотерапия + метформин	14 (38)
Монотерапия метформином	10 (27,8)
Метформин + препараты сульфонилмочевины	7 (19,4)
Монотерапия препаратами сульфонилмочевины	7 (19,4)
Диетотерапия	2 (5,6)
Статины	36 (100)

Данные представлены в виде среднего и его стандартного отклонения – $M \pm SD$ или абсолютных и относительных частот – n (%).

ментного анализа с помощью микропланшетного ридера Infinite F50 и программного обеспечения Magellan Tracker измеряли уровень альфа-фактора некроза опухоли – альфа-ФНО, мозгового натрийуретического пептида (МНУП) и маркеров фиброза: плазменные концентрации матриксных металлопротеиназ 2-го типа – ММП-2, тканевого ингибитора ММП 1-го типа (ТИМП-1) и матриксных металлопротеиназ 9-го типа – ММП-9 с вычислением соотношения ТИМП 1/ММП-2. ЭхоКГ, доплерографию почечных артерий проводили на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Philips IE33 согласно стандартным протоколам.

Для диагностики ХСНсФВ пользовались рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН (HFA/ESC) от 2019 г. (основанными на балльном суммировании больших (2 балла) и малых (1 балл) функциональных, структурных и биомаркерных критериев [6]), а также Российскими рекомендациями по ХСН от 2017 и 2020 гг. [7, 8].

Для выявления ДД применяли критерии, утвержденные Национальными клиническими рекомендациями по ХСН от 2020 г. [8]. Определяли пиковые скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (E , см/с) и во время систолы предсердий (A , см/с) и их соотношение (E/A). Время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ рассчитывали в апикальной 5-камерной позиции. ДД I степени (или замедленным расслаблением) считали наличие соотношение $E/A \leq 0,8$, а скорости $E \leq 50$ см/с. При отношении $E/A > 2$ ДД соответствовала III степени (или рестриктивному типу). Во всех остальных случаях ориентировались на дополнительные показатели: e' и E/e' , где e' – скорость движения боковых отделов фиброзного кольца митрального клапана в фазу ранней диастолы, рассчитываемая в режиме импульсноволнового тканевого доплеровского исследования. Признаками ДД считали:

- 1) среднее отношение септального E/e' и латерального $E/e' > 14$;
- 2) объемный индекс левого предсердия ≥ 34 мл/м²;
- 3) скорость трикуспидальной регургитации $> 2,8$ м/с.

Если имелись по меньшей мере два критерия, то ДД соответствовала II степени (или псевдонормализации). Если данные по трикуспидальной регургитации отсутствовали и/или имелся только один критерий, то стратификацию ДД проводили в зависимости от значений ВИР, E/A и времени замедления раннего наполнения ЛЖ (ДТ E , мс). Критериями I степени (или замедленного расслабления) считали ВИР > 100 мс, $E/A < 1$ и ДТ $E > 240$ мс, к критериям II степени (или псевдонормализации) относили ВИР 70–100 мс, $E/A > 1$ и ДТ E 150–240 мс [9]. Дополнительно рассчитывали эффективный артериальный

(Ea) и левожелудочковый (Ees) эластанс – эластичность артериальной стенки и ЛЖ [10].

Диагноз РАГ подтверждали согласно Российским клиническим рекомендациям по АГ от 2020 г. [11]. Приверженность пациентов к лечению оценивали по данным опроса.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 и SPSS 26. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении непрерывные переменные представляли в виде средней величины и стандартного отклонения – $M \pm SD$, в отсутствие нормального распределения – в виде медианы и межквартильного интервала – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Качественные значения выражали в абсолютных и относительных величинах – n (%). Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках с помощью критерия t , критерия U Манна–Уитни. При анализе качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для поиска возможных взаимосвязей выполняли корреляционный анализ Пирсона и множественный линейный регрессионный анализ методом наименьших квадратов. Связь биомаркеров с псевдонормализацией диастолической функции (ДФ) выявляли с помощью модели логистической регрессии с последующей оценкой чувствительности и специфичности модели по данным ROC-анализа. Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Исследование получило одобрение комитета по биоэтической этике НИИ кардиологии (выписка из протокола №139 от 18.11.2015). До включения в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия.

Результаты

ДД имела у всех обследованных больных. Частота выявления ХСНсФВ на основе критериев Российских клинических рекомендаций по ХСН от 2020 г., включающих повышение уровня МНУП (> 35 пг/мл), составила 89%. У такой же доли пациентов (89%) ХСНсФВ была диагностирована согласно критериям Европейских рекомендаций (HFA/ESC) от 2019 г. В соответствии с Российскими рекомендациями по ХСН 2017 г., не требующими обязательного повышения МНУП, ХСНсФВ определялась у 100% пациентов.

По результатам корреляционного анализа среднее отношение E/e' имело статистически значимые связи с гемодинамическими показателями, структурными изме-

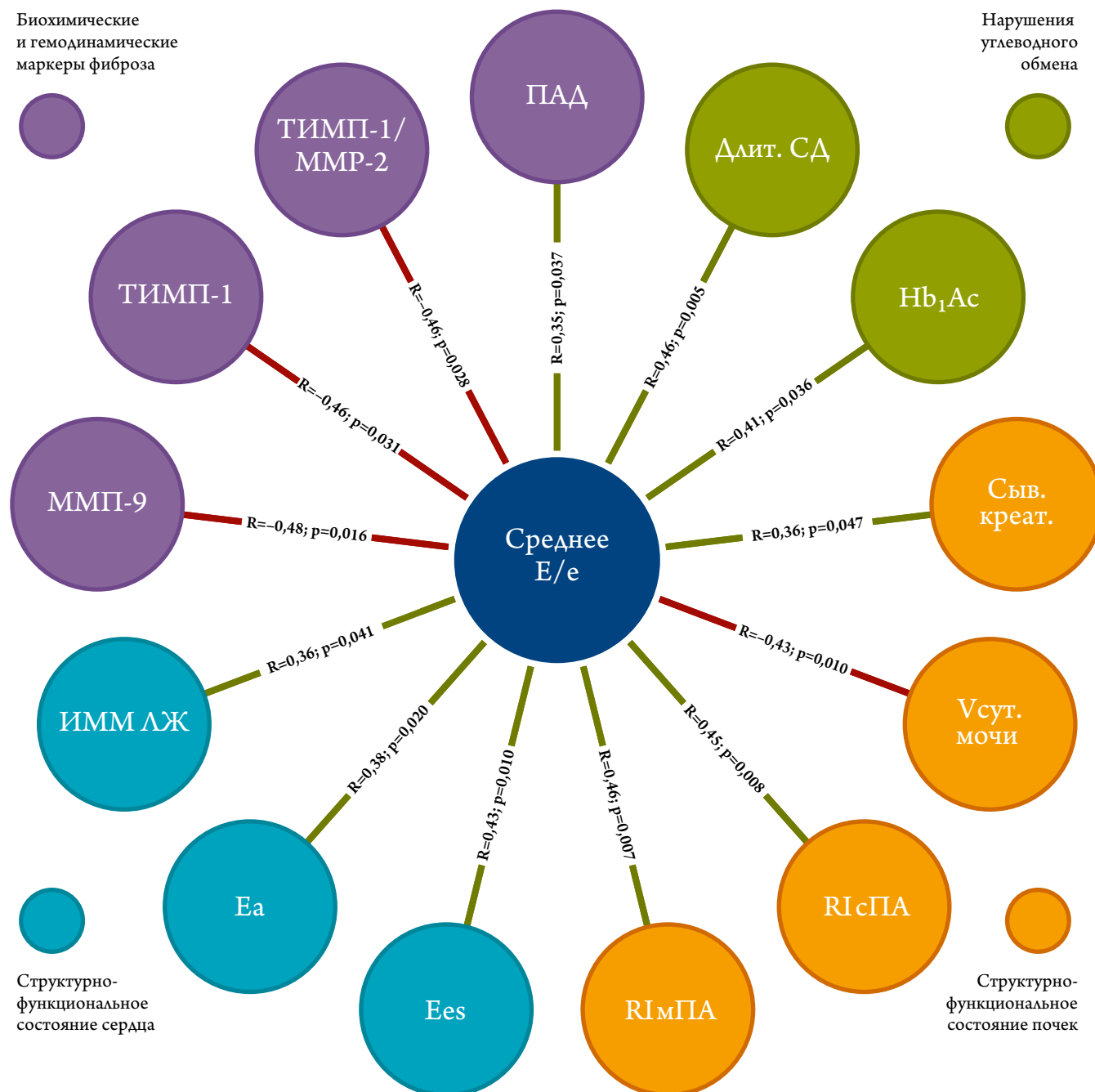
нениями ЛЖ, продолжительностью и выраженностью нарушений углеводного обмена, структурно-функциональным состоянием почек, а также маркерами фиброза (ММП-2, ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-2, ММП-9;) (см. рис. 1).

У 44,4% больных ДД соответствовала I степени, у 55,6% – II степени. Пациенты с ДД II степени отличались от больных с ДД I степени более высоким пульсовым

АД и его вариабельностью, левожелудочковым эластансом, уровнями альфа-ФНО, ММП-2, а также меньшим объемом суточной мочи (табл. 3).

При множественном линейном регрессионном анализе среднее отношение E/e' имело статистически значимую связь с ночным пульсовым АД, ММП-9 и объемом суточной мочи (табл. 4). Окончательная модель: $R=0,81$, $R^2=0,65$, скорректированный $R^2=0,61$, стандартная ошиб-

Рисунок 1. Корреляции среднего отношения E/e' с клиническими и лабораторно-инструментальными данными у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа



РАГ – резистентная артериальная гипертензия; ПАД – пульсовое артериальное давление; НbA1c – гликированный гемоглобин; Еа – артериальный эластанс; Еес – желудочковый эластанс; RI – резистивный индекс; мПА – магистральные почечные артерии; сПА – сегментарные почечные артерии; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМП – тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы; V – объем; сут. – суточной; ср. E/e' – среднее отношение E/e' .

Таблица 3. Статистически значимые различия
клинико-лабораторных показателей в зависимости от типа диастолической дисфункции

Показатель	ДД I степени (n=16)	ДД II степени (n=20)	P
24-часовое ПАД, мм рт. ст.	74,1±13,5	83,2±11,1	0,034
Вариабельность ПАД, мм рт. ст.	12±2,9	14,3±3,4	0,041
Ночное ПАД, мм рт. ст.	74,1±13,5	83,2±11,1	0,034
Левожелудочковый эластанс (Ees)	3,9±1,1	4,8±1,1	0,032
альфа-ФНО, пг/мл	3,6±3,4	6,9±2,4	0,015
ММП-2, нг/мл	210,8±48,9	318,3±90,1	0,002
ТИМП-1/ММП-2	3,1±1,4	1,8±0,8	0,009
Объем суточной мочи, мл	1843,8±445,3	1447,4±543,3	0,026

ПАД – пульсовое артериальное давление; ФНО – фактор некроза опухоли; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМП – тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы.

Таблица 4. Параметры множественного линейного регрессионного анализа,
отражающие взаимосвязь со средним отношением E/e' (n=36)

Переменная	Коэффициент β	Стандартная ошибка	p	95% ДИ	
				нижняя граница	верхняя граница
Константа	11,299	4,005	0,010	2,970	19,627
Пульсовое АД	0,129	0,040	0,004	0,045	0,213
Объем суточной мочи	–0,004	0,001	0,002	–0,006	–0,002
ММП-9	–0,005	0,001	0,002	–0,008	–0,002

ММП – матриксная металлопротеиназа.

Таблица 5. Параметры многофакторной логистической
регрессионной модели связи ДД II степени с ММП-2 и альфа-ФНО (n=36)

Переменная	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	Exp (В)	95% ДИ для Exp (В)	
						нижняя граница	верхняя граница
альфа-ФНО	0,277	0,190	2,117	0,146	1,319	0,908	1,915
ММП-2	0,024	0,012	3,831	0,050	1,024	1,000	1,049
Константа	–7,080	3,305	4,588	0,032	—	—	—

ДД – диастолическая дисфункция; ФНО – фактор некроза опухоли; ДИ – доверительный интервал; ММП – матриксная металлопротеиназа.

ка оценки 2,56 ($p=0,00004$). Распределение остатков модели не отличалось от нормального ($p=0,09$).

Для подтверждения связи псевдонормализации ДД с активностью субклинического воспаления и профибротическим состоянием нами построена модель логистической регрессии (табл. 5).

Полученная модель была статистически значимой ($p=0,002$) с чувствительностью 77,8% и специфичностью 84,6%. Полученная ROC-кривая для всей модели характеризовалась площадью 0,89. При оценке функции правдоподобия значение для модели (-2Log likelihood) составило 17,52, а R2 Найджелкерка – 0,56.

Обсуждение

В нашей работе мы впервые оценили частоту выявления ДД в селективной группе больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа. По данным литературы, распространенность ДД при СД 2-го типа достигает 50%, а при АГ с гипертрофией ЛЖ – 84% [12, 13]. Согласно нашим результатам, ДД имела у всех обследованных пациентов с РАГ

в сочетании с СД, что может отражать синергичность негативного влияния СД и неконтролируемой АГ в отношении повреждения миокарда.

Что касается частоты развития ХСНсФВ при РАГ, то публикаций, посвященных этому вопросу, крайне мало, а для сочетания РАГ с СД 2-го типа подобные сведения отсутствуют. Так, в исследовании С. Jip и соавт. [14] распространенность ХСНсФВ у больных РАГ, среди которых СД имелся лишь у 50%, составила 65%. В нашем исследовании частота выявления ХСНсФВ по критериям Российских рекомендаций по ХСН от 2020 г. и Европейских рекомендаций от 2019 г. оказалась одинаковой и соответствовала 89%. В то же время при использовании Российских критериев ХСНсФВ от 2017 г., не включающих МНУП, частота достигала 100%. Вопрос о необходимости учета МНУП для диагностики ХСНсФВ до сих пор остается предметом научных дискуссий [15]. Это связано с данными исследований, в которых у лиц с инвазивно документированными признаками повышения давления в левом предсердии не обнаружено увеличение уровня

МНУП [16, 17]. Кроме того, катаболизм МНУП в существенной степени зависит от объема жировой ткани, имеющей рецепторы к этому пептиду, в связи с чем при ожирении уровень МНУП может быть в пределах нормы [18].

Учитывая, что ДД имеет важнейшее значение для ХСНсФВ, мы проанализировали особенности ДД и ее взаимосвязь с лабораторно-инструментальными и клиническими данными. Одним из наиболее важных показателей ДД является E/e' . В исследованиях с участием больных АГ в сочетании с СД 2-го типа повышение отношения E/e' было независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4, 5]. Выявленные нами связи этого показателя с массой миокарда соответствуют современным представлениям о патофизиологии ДД ЛЖ, т.е. его неспособности к адекватному наполнению вследствие нарушения релаксации и снижения растяжимости, поскольку для гипертрофии ЛЖ характерны оба вида нарушений [13]. Как известно, релаксация – энергозависимый процесс, поэтому любые факторы, влияющие на удаление кальция из цитозоля и разъединение актомиозинового взаимодействия, нарушают физиологию расслабления миокарда.

Степень повышения среднего отношения E/e' вполне ожидаемо коррелировала с длительностью и тяжестью нарушений углеводного обмена. Гипергликемия, гиперинсулинемия и продукты гликирования оказывают самостоятельное стимулирующее влияние на коллагенообразование стенок миокарда и сосудов [19], что существенно ограничивает их растяжимость. Кроме того, присущие СД расстройства микроциркуляции и дефицит энергетического обеспечения миокарда нарушают процессы его релаксации.

Установлено, что существенное значение в ДФ ЛЖ принадлежит повышению жесткости артериальной стенки, общепризнанным индикатором которой служит пульсовое АД. Согласно нашим данным, увеличение пульсового АД и его вариабельности сопровождалось прогрессированием ДД, что могло быть результатом возрастания нагрузки на ЛЖ при раннем отражении пульсовой волны.

Эластичность артериальной стенки (E_a) признается одним из интегральных показателей жесткости артерий, тогда как E_{es} рассматривается в качестве показателя сократительной функции и жесткости миокарда ЛЖ. По результатам нашего исследования, у больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа ухудшение ДФ ассоциировалось с ростом артериального и левожелудочкового эластанса. Вполне вероятно, что повышение жесткости как миокарда, так и сосудистой стенки, позволяет обеспечивать эффективную работу сердца за счет сохранения нормального соотношения миокардиально-желудочкового сопряжения (E_a/E_{es}). При этом повышение E_a и E_{es} может указывать на чрезмерное напряжение данно-

го адаптационного механизма, что характерно для пациентов с ХСНсФВ.

Обращают внимание обнаруженные нами связи среднего отношения E/e' со структурно-функциональным состоянием почек, что демонстрирует реализацию кардиоренальных взаимодействий. В соответствии с концепцией этих взаимодействий нагрузка на сердце зависит от регуляции почками водно-солевого баланса, а для работы почек большое значение имеют кровоток и давление, создаваемое сердцем. Так, нами выявлена ассоциация повышения среднего отношения E/e' с увеличением уровня креатинина в крови, а также с ростом сосудистого сопротивления в почках. Ранее в исследовании M. Tedesco и соавт. [20] была описана связь резистивных индексов почек с состоянием ДФ у больных АГ, тогда как в доступной нам литературе аналогичных работ для больных РАГ в сочетании с СД 2-го типа мы не встретили. Как известно, почечный резистивный индекс отражает импеданс микроциркуляторного русла и может быть надежным индикатором повышенной жесткости сосудов и системного атеросклероза, что дает возможность прогнозировать исходы не только патологии почек, но и ССО [21].

Одним из клинически значимых результатов нашего исследования стало выявление связей между показателями ДД и маркерами фиброза, которые играют важную роль в сохранении структуры и геометрии камер сердца. Так, ухудшение показателей ДД ассоциировалось с увеличением уровня ММП-2 и снижением плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1, а также соотношения ТИМП-1/ММП-2. В исследовании S. Ahmed и соавт. [22] у больных АГ и ХСНсФВ также отмечались разнонаправленные связи уровней желатиназ ММП-2 и ММП-9 с выраженностью гипертрофии и ДД ЛЖ. Весьма интересными представляются экспериментальные работы на мышах, где с помощью метода нокаута генов было показано, что ММП-2 способствует развитию атеросклероза [23], а ММП-9, напротив, играет защитную роль [24]. Кроме того, в исследовании C. Chavey и соавт. [25] у крыс с генетическим ожирением отмечались высокие уровни ММП-2 и низкие ММП-9. Следует отметить, что в нашей работе значимость взаимосвязей среднего отношения E/e' с ночным пульсовым АД, ММП-9 и объемом суточной мочи получила подтверждение результатами множественного линейного регрессионного анализа.

Частота развития ДД I и II степени в нашем исследовании была примерно одинаковой (44,4 и 55,6% соответственно). При этом пациенты группы с псевдонормализацией ДФ отличались от группы с нарушенной релаксацией более выраженными изменениями биохимических и гемодинамических маркеров фиброза (уровни ММП-2, ТИМП-1/ММП-2, пульсового АД), а также более высокими показателями левожелудочкового эластанса. Допол-

нительно к этому для больных ДД II степени были характерны меньшие значения суточного диуреза, а также более высокие концентрации альфа-ФНО. Ранее S. Dunlay и соавт. [26] обнаружили, что смертность у пациентов с сердечной недостаточностью напрямую связана с повышением уровня альфа-ФНО и не зависит от ФВ ЛЖ. Патогенетическая роль альфа-ФНО в прогрессировании ДД обусловлена способностью этого цитокина вызывать апоптоз кардиомиоцитов и повышать жесткость миокарда [27], а также нарушать баланс между ММП и их ингибиторами, стимулируя деградацию внеклеточного матрикса [28]. Доказательством зависимости ДД II степени от уровней альфа-ФНО и ММП-2 служат результаты проведенного нами ROC-анализа.

Практическая значимость настоящей работы определяется пониманием необходимости комплексного подхода к лечению пациентов с РАГ в сочетании с СД 2-го типа с целью снижения риска развития ССО, включающего воздействие не только на АД и гипергликемию, но и на провоспалительные и профибротические состояния. Более того, в настоящее время хроническое низкоинтенсивное воспаление рассматривается в качестве нового фактора риска развития ССО и перспективной терапевтической мишени [29]. Что касается медикаментозной коррекции профибротических биомаркеров, то пока возможности такого лечения весьма ограничены [30], а сведения о способности антибиотика доксициклина ингибировать ММП-2 не нашли клинического применения [31].

Заключение

Таким образом, для сочетания резистентной артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа характерна крайне высокая частота развития диастолической дисфункции, определяющая высокую распространенность хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Раз-

витие и прогрессирование диастолической дисфункции у больных данной категории тесно связаны с комплексом метаболических, провоспалительных и профибротических биомаркеров, повышением жесткости сосудистой стенки, выраженностью гипертрофии левого желудочка, а также со структурно-функциональными изменениями почек.

В дальнейшем изучение резистентной артериальной гипертензии у больных в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа нуждается в исследовании глобальной продольной деформации левого желудочка, отражающей относительное укорочение миокарда левого желудочка по длинной оси от конца диастолы до конца систолы. Этот показатель отличается более высокой чувствительностью и воспроизводимостью по сравнению с фракцией выброса левого желудочка. Предметом будущих исследований может также стать оценка эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью при сохраненной фракции выброса левого желудочка с использованием противовоспалительных и профибротических средств, а также симпатической денервации почек, учитывая значимую роль симпатико-адреналовой гиперактивации в развитии хронической сердечной недостаточности и противовоспалительные эффекты этой процедуры [32].

Ограничения исследования

Исследование было ограничено числом больных и оценкой приверженности к лечению по данным опроса.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90068.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 10.07.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction. JACC: Cardiovascular Imaging. 2020;13(1 Pt 2):215–27. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.039
- Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. JACC: Heart Failure. 2018;6(8):701–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.05.018
- Zhang W, Liu C, Ji L, Wang J, For the ATTEND investigators. Blood pressure and glucose control and the prevalence of albuminuria and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and diabetes. The Journal of Clinical Hypertension. 2020;22(2):212–20. DOI: 10.1111/jch.13793
- Liu J-H, Chen Y, Yuen M, Zhen Z, Chan CW-S, Lam KS-L et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular Diabetology. 2016;15(1):22. DOI: 10.1186/s12933-016-0333-5
- Blomstrand P, Engvall M, Festin K, Lindstrom T, Lanne T, Maret E et al. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2015;16(9):1000–7. DOI: 10.1093/ehjci/jev027
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2019;40(40):3297–317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641
- Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8–158. [Russian: Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ.

- Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
8. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
9. Naqvi TZ. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2003;4(2):81–99. PMID: 12776017
10. Chen C-H, Fetis B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou K-R, Ding P-A et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(7):2028–34. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01651-5
11. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
12. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes and Vascular Disease Research. 2018;15(6):477–93. DOI: 10.1177/1479164118787415
13. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. Medical Clinics of North America. 2017;101(1):7–17. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.013
14. Jin C-N, Liu M, Sun J-P, Fang F, Wen Y-N, Yu C-M et al. The Prevalence and Prognosis of Resistant Hypertension in Patients with Heart Failure. PLoS ONE. 2014;9(12):e114958. DOI: 10.1371/journal.pone.0114958
15. Mareev Yu.V., Garganeeva A.A., Tukish O.V., Rebrowa T.Yu., Anikina D.V., Mareev V.Yu. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2HFPEF score. Kardiologia. 2020;59(12S):37–45. [Russian: Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., Ребров Т.Ю., Аникина Д.В., Мареев В.Ю. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2HFPEF. Кардиология. 2019;59(12S):37–45]. DOI: 10.18087/cardio.n695
16. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghide M et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated With Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. The American Journal of Cardiology. 2012;110(6):870–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.05.014
17. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. Circulation. 2017;135(9):825–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822
18. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, Carbone S, Trankle CR, Billingsley H et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. ESC Heart Failure. 2018;5(2):372–8. DOI: 10.1002/ehf2.12235
19. de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, Brutsaert D, Cleland JG, Diez J et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2019;21(3):272–85. DOI: 10.1002/ehf.1406
20. Tedesco MA, Natale F, Mocerino R, Tassinario G, Calabrò R. Renal resistive index and cardiovascular organ damage in a large population of hypertensive patients. Journal of Human Hypertension. 2007;21(4):291–6. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002145
21. Di Nicolò P, Granata A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions. Journal of Nephrology. 2019;32(4):527–38. DOI: 10.1007/s40620-018-00567-x
22. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH et al. Matrix Metalloproteinases/Tissue Inhibitors of Metalloproteinases: Relationship Between Changes in Proteolytic Determinants of Matrix Composition and Structural, Functional, and Clinical Manifestations of Hypertensive Heart Disease. Circulation. 2006;113(17):2089–96. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.573865
23. Kuzuya M, Nakamura K, Sasaki T, Wu Cheng X, Itohara S, Iguchi A. Effect of MMP-2 Deficiency on Atherosclerotic Lesion Formation in ApoE-Deficient Mice. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006;26(5):1120–5. DOI: 10.1161/01.ATV.0000218496.60097.e0
24. Johnson JL, George SJ, Newby AC, Jackson CL. Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005;102(43):15575–80. DOI: 10.1073/pnas.0506201102
25. Chavey C, Mari B, Montheuol M-N, Bonnafous S, Anglard P, Van Obberghen E et al. Matrix Metalloproteinases Are Differentially Expressed in Adipose Tissue during Obesity and Modulate Adipocyte Differentiation. Journal of Biological Chemistry. 2003;278(14):11888–96. DOI: 10.1074/jbc.M209196200
26. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM, Killian JM, Roger VL. Tumor Necrosis Factor- α and Mortality in Heart Failure: A Community Study. Circulation. 2008;118(6):625–31. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191
27. Mocan M, Mocan Hognogi LD, Anton FP, Chiorescu RM, Goidescu CM, Stoia MA et al. Biomarkers of Inflammation in Left Ventricular Diastolic Dysfunction. Disease Markers. 2019;2019:7583690. DOI: 10.1155/2019/7583690
28. Dinh W, Füh R, Nickl W, Krahn T, Ellinghaus P, Scheffold T et al. Elevated plasma levels of TNF-alpha and interleukin-6 in patients with diastolic dysfunction and glucose metabolism disorders. Cardiovascular Diabetology. 2009;8:58. DOI: 10.1186/1475-2840-8-58
29. Lüscher TF. Inflammation: the new cardiovascular risk factor. European Heart Journal. 2018;39(38):3483–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy607
30. LeBaron TW, Kura B, Kalocayova B, Tribulova N, Slezak J. A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress. Molecules. 2019;24(11):2076. DOI: 10.3390/molecules24112076
31. Cerisano G, Buonamici P, Valenti R, Sciagra R, Raspanti S, Santini A et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial. European Heart Journal. 2014;35(3):184–91. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu420
32. Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Manukyan M.A., Lichikaki V.A. et al. Renal denervation as a new nephroprotective strategy in diabetic patients with resistant hypertension. The Siberian Medical Journal. 2020;35(1):80–92. [Russian: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Манукян М.А., Личикаки В.А. и др. Ренальная денервация как новая стратегия нефропротекции у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(1):80–92]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-80-92

Эшматов О. Р., Баталов Р. Е., Арчаков Е. А., Усенков С. Ю., Попов С. В.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Цель	Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) в течение 36 мес наблюдения после интервенционного лечения.
Материал и методы	В исследование включены 302 пациента в возрасте от 29 до 81 года с различными формами ФП. Всем пациентам выполнена катетерная абляция (КА) очагов ФП. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – с пароксизмальной ФП; 2-я – с персистирующей ФП; 3-я – с длительно персистирующей ФП. В каждой группе были выделены 2 подгруппы пациентов: с эффективной и неэффективной КА. Результаты наблюдения анализировали через 12, 24 и 36 мес после выписки из стационара. В ходе контрольного опроса учитывали жалобы на приступы сердцебиения, эффективность проведенной КА, приверженность к лечению, неблагоприятные клинические исходы в виде тромбоэмболических осложнений (ТЭО), кровотечений, а также госпитализаций в стационар.
Результаты	Эффективность интервенционного лечения в течение 36 мес составила 65,3% у пациентов с пароксизмальной формой ФП, 59,7% – с персистирующей ФП и 57,1% – с длительно персистирующей ФП. У пациентов с пароксизмальной ФП с эффективной КА в течение всего периода не отмечалось нежелательных явлений на фоне антитромботической терапии (АТТ), в отличие от пациентов с неуспешной абляцией, в подгруппе которых зарегистрированы как ТЭО, так и геморрагические осложнения на фоне АТТ. В группе с персистирующей ФП и эффективной КА в течение всего периода наблюдения ТЭО встречались реже, чем у больных с неуспешной абляцией на фоне АТТ. У пациентов с длительно персистирующей ФП и эффективной КА в течение всего периода ТЭО не было в отличие от пациентов с неуспешной абляцией на фоне АТТ. Летальных исходов у пациентов с успешной процедурой не было.
Заключение	Успешно выполненная процедура катетерной абляции по поводу ФП позволяет статистически значительно снизить риск развития ишемического инсульта, при этом инвазивная стратегия не увеличивает риск возникновения больших и малых кровотечений.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; катетерная абляция; антикоагулянтная терапия
Для цитирования	Eshmatov O.R., Batalov R.E., Archakov E.A., Usenkov S.Yu., Popov S.V. Efficacy and Safety of Anticoagulant Therapy in Patients With Various Forms of Atrial Fibrillation After Interventional Treatment. Results of a Three-Year Follow-up. <i>Kardiologiia</i> . 2022;62(8):19–26. [Russian: Эшматов О.Р., Баталов Р.Е., Арчаков Е.А., Усенков С.Ю., Попов С.В. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий после интервенционного лечения. Результаты трехлетнего наблюдения. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):19–26].
Автор для переписки	Эшматов Отабек Рахимжанович. Email: atabek_eshmatov@mail.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее частых нарушений ритма сердца, которое может приводить к ухудшению гемодинамики, а в дальнейшем и к снижению толерантности к физической нагрузке и качества жизни пациента в целом [1]. Как известно, ФП не является угрожающей жизни аритмией, однако, по данным E. J. Benjamin и соавт., ее наличие увеличивает смертность у кардиологических пациентов в 2 раза [2]. В основном клиническое значение ФП заключается в повышении риска развития инсульта и прогрессировании ХСН. В связи с этим профилактика тромбоэмболических осложне-

ний (ТЭО) в настоящее время является одним из важнейших аспектов лечения больных с ФП вне зависимости от формы аритмии и основывается на оценке риска развития ТЭО по шкале CHA2DS2-VASc [3]. Данных литературы по данному вопросу много. В частности, препараты дабигатран, ривароксабан и апиксабан в таких клинических исследованиях, как RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE, наглядно показали свою превосходящую варфарин эффективность и безопасность в профилактике ТЭО у пациентов с ФП [4–6]. Однако работ, посвященных оценке развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на фоне антикоагулянтной терапии в сочетании

с катетерной абляцией (КА) очагов ФП, в настоящее время мало. Радиочастотная абляция (РЧА), являясь одним из основных методов поддержания синусового ритма, направлена на устранение ФП и, соответственно, причины тромбообразования в левом предсердии (ЛП). Таким образом, успешная КА должна снижать частоту возникновения ишемических церебральных и сосудистых осложнений, появления ХСН, а также препятствовать снижению качества жизни пациента, связанного с аритмией.

Цель

Оценка эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в течение 36 мес наблюдения после интервенционного лечения.

Материал и методы

В исследование включены 302 пациента, из них 171 (56,6%) мужчина, в возрасте от 29 до 81 года (медиана 60,0 [53; 66] года) с различными формами ФП, находившихся на лечении в Научно-исследовательском институте кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра (ТНИМЦ) с 01.01.2017 г. по 31.12.2018 г.

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, документированная ФП, проведенная КА. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я включала 75 (24,8%) пациентов с пароксизмальной ФП; 2-я – 164 (54,4%) пациента с персистирующей ФП; 3-я – 63 (20,8%) пациента с длительно персистирующей ФП. В каждой группе были выделены 2 подгруппы пациентов: с эффективной и неэффективной КА.

Одноцентровое когортное ретроспективное наблюдательное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии ТНИМЦ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании.

Анализ антитромботической терапии (АТТ) показал, что 50 (16,5%) пациентов на момент госпитализации не получали АТТ, более чем у 50% из них оцен-

ка по шкале CHA2DS2-VASc составляла более 2 баллов (табл. 1), 24 (7,9%) пациента принимали ацетилсалициловую кислоту (АСК) при средней оценке по шкале CHA2DS2-VASc 2 балла. Из 86 (28,4%) пациентов, принимающих варфарин, только у 20 (23,3%) было достигнуто целевое значение международного нормализованного отношения (МНО).

Радиочастотная изоляция легочных вен (ЛВ) была выполнена у 159 (52,6%) пациентов; расширенное вмешательство, включающее изоляцию ЛВ, а также линейные абляции по задней стенке, «крыше» ЛП и митральному истмусу, – у 134 (44,4%), криобаллонная изоляция ЛВ – у 9 (3,0%).

У 8 (2,6%) пациентов в послеоперационном периоде выявлены осложнения: гемоперикард, потребовавший эвакуации крови, – у 3 (1,0%) пациентов, у 5 (1,6%) – ложная аневризма в месте пункции, не потребовавшая хирургического вмешательства.

При выписке всем пациентам была назначена антиаритмическая терапия (ААТ) и АТТ в соответствии с показаниями.

Выбор между варфарином и прямыми пероральными антикоагулянтами (ППОАК) был осуществлен с учетом желания пациента (финансовая возможность, регулярный контроль МНО). Пациенты, принимавшие ППОАК до госпитализации, продолжили терапию.

Результаты наблюдения анализировали через 12, 24 и 36 мес после первичной выписки из стационара. В ходе контрольного опроса учитывали жалобы на приступы сердцебиения, документированный рецидив аритмии, эффективность проведенной КА, приверженность к назначенному лечению, неблагоприятные клинические исходы в виде ТЭО, кровотечений, а также госпитализаций в стационар. Конечными точками эффективности АТТ в зависимости от успешности КА ФП определены ССО, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу и другие ТЭО, тромбоз полостей сердца и вен нижних конечностей (ВНК). Конечными точками безопасности были кровотечения, которые определяли как большие и малые согласно классификации [7].

Таблица 1. Оценки по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED у пациентов, не принимающих АТТ

Показатель	Оценка, баллы						
Число пациентов, абс. (%)	CHA2DS2-VASc						
	0	1	2	3	4	5	6
	11 (22,0)	12 (24,0)	11 (10,0)	5 (10,0)	7 (14,0)	3 (6,0)	1 (2,0)
Число пациентов, абс. (%)	HAS-BLED						
	0	1	2	3	4	5	6
	25 (50,0)	16 (32,0)	6 (12,0)	3 (6,0)	0	0	0

АТТ – антитромботическая терапия; CHA2DS2-VASc – шкала оценки риска тромбэмболических осложнений; HAS-BLED – шкала оценки риска кровотечений.

Лабораторные и инструментальные методы исследования включали электрокардиограмму (ЭКГ) в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), коронарографию, а также клинический и биохимический анализы крови. Всем больным перед КА была проведена чреспищеводная ЭхоКГ для оценки наличия тромботических образований в полостях сердца, а также скорости изгнания крови из ушка ЛП. Чреспищеводная ЭхоКГ проводилась на аппарате Philips In visor. У всех больных оценивали риск развития ТЭО, кровотечений, симптомов, связанных с ФП, по шкалам CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, EHRA.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 12.0. Результаты анализа непрерывных величин представлены в виде $M \pm SE$, где M – выборочное среднее, SE – стандартная ошибка среднего. Величины, имеющие распределение, отличающиеся от нормального, представлены в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Для сравнения средних величин использовали критерий t Стьюдента. Для сравнения качественных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона, при наличии малых частот (более 5, но менее 10) использовали поправку Йейтса на непрерывность, при частотах менее 5 использовали точный метод Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты

КА расценивали как успешную в отсутствие жалоб на приступы аритмичного, учащенного сердцебиения и перебоев в работе сердца, а также зарегистрированных на ЭКГ или по данным суточного мониторирования ЭКГ пароксизмов ФП.

Пациенты с пароксизмальной формой ФП

Группа с пароксизмальной ФП составила 75 (24,8%) пациентов.

Через 12 мес подгруппа пациентов с эффективной КА включала 31 (41,3%) пациента. В данной подгруппе нежелательных исходов не отмечено. В подгруппе с неуспешной КА через 12 мес было 44 (58,6%) пациента. Случаи кровотечений и ТЭО отсутствовали. Повторные РЧА очагов ФП проведены в 12 (27,3%) случаях.

Через 24 мес подгруппа с эффективной КА составляла 42 (56,0%) пациента. Нежелательных исходов не было. Подгруппа с неуспешной КА через 24 мес включала 33 (44,0%) пациента. ТЭО были зарегистрированы в 2 (6,0%) случаях: у 1 (3,0%) больного тромбоз ушка ЛП (варфарин при нецелевом МНО), еще у 1 (3,0%) ОНМК по ишемическому типу (дабигатран). Кровотечения зарегистрированы у 3 (9,1%) пациентов: у 1 (3,0%) – носовое (ривароксабан), у 1 (3,0%) – ректальное (дабигатран), у 1 (3,0%) – желудочно-кишечное кровотечение, не потребовавшее хирургического вмешательства (ривароксабан). Повторные РЧА очагов ФП в течение 1 года выполнены в 14 (42,4%) случаях.

Через 36 мес подгруппа с эффективной КА составляла 49 (65,3%) пациентов. Нежелательные исходы в данной

Таблица 2. Используемая терапия у пациентов с пароксизмальной ФП

Показатель	Контрольные точки					
	12 мес		24 мес		36 мес	
	(+) n=31	(-) n=44	(+) n=42	(-) n=33	(+) n=49	(-) n=26
Антиаритмическая терапия, n (%)						
Аллапинин	1 (3,2)	3 (6,8); p=0,495	2 (4,8)	3 (9,1); p=0,456	2 (4,1)	2 (7,7); p=0,508
Амиодарон	5 (16,1)	8 (18,2); p=0,817	5 (11,9)	6 (18,2); p=0,446	3 (6,1)	8 (30,8); p=0,004
Бета-адреноблокаторы	3 (9,7)	7 (15,9); p=0,434	2 (4,8)	6 (18,2); p=0,062	6 (6,1)	7 (26,9); p=0,110
Пропафенон	7 (22,6)	7 (15,9); p=0,465	3 (7,1)	6 (18,2); p=0,144	2 (4,1)	2 (7,7); p=0,508
Соталол	8 (25,8)	17 (38,6); p=0,246	13 (15,4); n=84	8 (24,2); p=0,266	12 (14,0)	5 (19,2); p=0,605
Этацитин	0	0	0	1 (3,0); p=0,256	1 (2,0)	2 (7,7); p=0,235
Не принимали	8 (25,8)	2 (4,5); p=0,008	21 (50,0)	4 (12,1); p=0,001	29 (59,1)	0; p<0,001
Антитромботическая терапия, n (%)						
Апиксабан	3 (9,7)	9 (20,5); p=0,210	4 (9,5)	7 (21,2); p=0,156	3 (6,1)	4 (15,4); p=0,189
АСК	5 (16,1)	3 (6,8); p=0,198	7 (16,7)	8 (24,2); p=0,416	7 (14,3)	6 (23,1); p=0,338
Варфарин	3 (9,7)	4 (9,3); p=0,931	3 (7,1)	2 (6,1); p=0,852	3 (6,1)	5 (19,2); p=0,080
Дабигатран	8 (25,8)	10 (22,7); p=0,758	5 (12,2)	4 (12,1); p=0,977	5 (10,2)	3 (11,5); p=0,859
Ривароксабан	8 (25,8)	14 (31,8); p=0,573	6 (14,3)	11 (33,3); p=0,050	5 (10,2)	6 (23,1); p=0,134
Не принимали	3 (9,7)	4 (9,0); p=0,931	16 (38,0)	1 (3,0); p<0,001	26 (53,1)	2 (7,7); p<0,001

АСК – ацетилсалициловая кислота; (+) – подгруппа с успешной катетерной абляцией; (–) – подгруппа с неуспешной катетерной абляцией; p – статистическая значимость различий между группами с успешной и неуспешной катетерной абляцией.

подгруппе не наблюдались. Подгруппа с неуспешной КА включала 26 (34,6%) пациентов. В 2 (7,7%) случаях зарегистрированы ТЭО: у 1 (3,8%) пациента – тромбоз ВНК (АСК), еще у 1 (3,8%) – транзиторная ишемическая атака (варфарин при нецелевом МНО). Используемая ААТ и АТТ у пациентов с пароксизмальной ФП представлены в табл. 2.

Статистически значимых различий по балльным оценкам по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED в подгруппах не выявлено.

В течение периода наблюдения у пациентов на фоне АТТ с эффективным интервенционным лечением не отмечалось нежелательных исходов, в отличие от больных с неуспешной КА, и выявленными как тромботическими, так и геморрагическими осложнениями.

Пациенты с персистирующей ФП

Группа с персистирующей ФП состояла из 164 (54,4%) пациентов.

Через 12 мес подгруппа с эффективной КА включала 88 (53,6%) пациентов. В данной подгруппе случаев ТЭО не зарегистрировано, в 2 (2,3%) случаях отмечены малые кровотечения: носовое (варфарин при достигнутом МНО) и кровотоочивость десен (ривароксабан). В подгруппе с неуспешной КА через 12 мес было 76 (46,3%) пациентов. В 1 (1,3%) случае диагностирован тромбоз ВНК (ривароксабан) и еще в 1 (1,3%) отмечена кровотоочивость десен (ривароксабан). Повторные РЧА очагов ФП выполнены в 17 (22,4%) случаях.

Через 24 мес подгруппа с эффективной КА составила 97 (59,1%) пациентов. ОНМК зарегистрировано у 1 (1,0%) пациента (апиксабан). В 4 (4,0%) случаях диагностированы кровотечения: у 1 (1,0%) – гемартроз (варфарин при недостигнутом МНО), у 1 (1,0%) – кровотоочивость десен (ривароксабан), у 2 (2,0%) – ректальные кровотечения (апиксабан, дабигатран). В подгруппе с неуспешной КА через 24 мес было 67 (41,4%) пациентов. ТЭО выявлены у 3 (4,5%) пациентов: у 1 (1,5%) – тромбоз ВНК (апиксабан), у 1 (1,5%) – тромбоз ушка ЛП, у 1 (1,5%) – ОНМК (варфарин при достигнутых МНО). В 6 случаях диагностированы кровотечения: из них у 3 (4,5%) – носовые (дабигатран, апиксабан, ривароксабан), у 2 (2,9%) пациентов – кровотоочивость десен (ривароксабан, варфарин), у 1 (1,4%) – ректальное кровотечение (апиксабан). Повторные РЧА ФП выполнены в 21 (31,3%) случае.

Через 36 мес подгруппа с эффективной КА составляла 98 (59,7%) пациентов. ТЭО не были зарегистрированы. В 7 (7,1%) случаях диагностированы кровотечения: у 1 (1,0%) пациента – носовое (ривароксабан), у 5 (5,1%) – кровотоочивость десен (из них 2 пациента принимали апиксабан, 2 – варфарин при достигнутом МНО, 1 – ривароксабан), у 1 (1,0%) пациента – ректальное кровотечение (апиксабан). Подгруппа с неуспешной КА включала 66 (40,3%) пациентов. У 5 (5,1%) пациентов были зарегистрированы ТЭО: у 1 (1,04%) – ОНМК с летальным исходом (ривароксабан), у 2 (2,04%) – ОНМК (варфарин при достигнутом МНО, риварок-

Таблица 3. Используемая терапия у пациентов с персистирующей ФП

Показатель	Контрольные точки					
	12 мес		24 мес		36 мес	
	(+) n=88	(-) n=76	(+) n=97	(-) n=67	(+) n=98	(-) n=65
Антиаритмическая терапия, n (%)						
Аллапинин	4 (4,5)	5 (6,6); p=0,569	6 (6,2)	1 (1,5); p=0,144	5 (5,1)	3 (4,5); p=0,888
Амиодарон	43 (48,9)	26 (34,2); p=0,058	25 (25,8)	21 (31,3); p=0,435	18 (18,4)	26 (40,0); p=0,002
Бета-адреноблокаторы	4 (4,5)	8 (10,5); p=0,142	21 (21,9)	14 (20,9); p=0,908	21 (21,4)	18 (27,3); p=0,359
Пропафенон	13 (14,8)	14 (18,4); p=0,530	11 (11,3)	6 (9,0); p=0,622	10 (10,2)	3 (4,5); p=0,197
Соталол	22 (25,0)	20 (26,3); p=0,847	15 (15,5)	24 (35,8); p=0,003	16 (16,3)	15 (22,7); p=0,282
Этализин	1 (1,1)	0; p=0,351	0	0	1 (1,0)	0; p=0,414
Не принимали	1 (1,1)	1 (1,3); p=0,917	18 (18,6)	4 (12,1); p=0,020	27 (27,6)	1 (1,5); p<0,001
Антитромботическая терапия, n (%)						
Апиксабан	16 (18,2)	21 (27,6); p=0,149	16 (16,5)	15 (22,4); p=0,343	19 (19,4)	16 (24,2); p=0,426
АСК	1 (1,1)	1 (1,3); p=0,917	8 (8,2)	1 (1,5); p=0,062	13 (13,3)	2 (3,0); p=0,028
Варфарин	15 (17,0)	12 (15,8); p=0,829	12 (12,4)	13 (19,4); p=0,218	6 (6,1)	13 (19,7); p=0,007
Дабигатран	17 (19,3)	12 (15,8); p=0,555	16 (16,5)	11 (16,4); p=0,990	10 (10,2)	9 (13,6); p=0,478
Ривароксабан	38 (43,2)	29 (38,2); p=0,514	24 (24,7)	25 (37,3); p=0,084	25 (25,5)	24 (36,4); p=0,120
Не принимали	0	1 (1,3); p=0,280	21 (21,6)	3 (4,5); p=0,002	26 (26,5)	2 (3,0); p<0,001

АСК – ацетилсалициловая кислота; (+) – подгруппа с успешной катетерной абляцией; (–) – подгруппа с неуспешной катетерной абляцией; p – статистическая значимость различий между группами с успешной и неуспешной катетерной абляцией.

сабан), у 1 (1,04%) пациента – тромбоз ВНК (апиксабан) и у 1 (1,04%) – тромбоз ушка ЛП (дабигатран). У 8 (12,1%) пациентов были диагностированы кровотечения: у 2 (3,0%) – носовое (ривароксабан, варфарин при достигнутом МНО), у 4 (6,1%) – кровоточивость десен (варфарин при недостигнутом МНО, ривароксабан), у 2 (3,0%) пациентов – ректальное кровотечение (апиксабан, варфарин при недостигнутом МНО). Повторные РЧА ФП выполнены в 14 (21,2%) случаях. Используемая ААТ и АТТ у пациентов с персистирующей ФП представлена в табл. 3.

Статистически значимых различий по балльным оценкам по шкалам CHA2DS2-VASc и HAS-BLED в обеих подгруппах не выявлено.

Можно сделать вывод, что у пациентов с эффективной КА в течение всего периода наблюдения тромботические осложнения встречались статистически значимо реже, чем у больных с неуспешной абляцией на фоне АТТ.

Пациенты с длительно персистирующей ФП

В группу с длительно персистирующей ФП вошли 63 (20,8%) пациента.

Через 12 мес подгруппа с эффективной КА состояла из 41 (65,0%) пациента. ТЭО у пациентов не зарегистрированы. У 1 (2,4%) пациента отмечена кровоточивость десен (дабигатран). В подгруппе с неуспешной КА через 12 мес было 22 (34,9%) пациента. Документирован 1 (2,4%) летальный исход от ИМ, других нежелательных

исходов не отмечено. Повторные РЧА очагов ФП выполнены в 6 (27,3%) случаях.

Через 24 мес подгруппа с эффективной КА составляла 34 (53,9%) пациента. Случаев ТЭО и кровотечений не было. В подгруппе с неуспешной КА через 24 мес было 28 (44,4%) пациентов. ОНМК по ишемическому типу с летальным исходом (дабигатран) зарегистрировано в 1 (3,6%) случае. У 3 (10,7%) пациентов диагностированы малые кровотечения: у 1 (3,4%) – носовое (варфарин при достигнутом МНО), у 2 (7,1%) пациентов – кровоточивость десен (дабигатран). Повторные РЧА очагов ФП выполнены в 4 (14,3%) случаях.

Через 36 мес подгруппа с эффективной КА составляла 36 (57,1%) пациентов. ТЭО не зарегистрированы. У 1 (2,8%) пациента отмечена кровоточивость десен (дабигатран). Подгруппа с неуспешной КА включала 25 (39,6%) пациентов. Зарегистрированы 3 (12,0%) летальных исхода, из них у 2 (8,0%) пациентов причиной послужило ОНМК по ишемическому типу (дабигатран, ривароксабан), у 1 (4,0%) – ИМ (ривароксабан). Носовое кровотечение диагностировано у 1 (4,0%) пациента (апиксабан). Повторные РЧА очагов ФП выполнены в 7 (28,0%) случаях. Используемая ААТ и АТТ у пациентов с длительно персистирующей ФП представлена в табл. 4.

Статистически значимые различия по балльным оценкам по шкале CHA2DS2-VASc выявлены только у пациентов на контрольной точке 24 мес, по шкале HAS-BLED

Таблица 4. Используемая терапия у пациентов с длительно персистирующей ФП

Показатель	Контрольные точки					
	12 мес		24 мес		36 мес	
	(+) n=41	(-) n=22	(+) n=34	(-) n=28	(+) n=36	(-) n=25
Антиаритмическая терапия, n (%)						
Аллапинин	0	0	1 (3,1)	0; p=0,360	0	0
Амиодарон	16 (39,0)	10 (45,5); p=0,621	8 (23,5)	10 (35,7); p=0,293	7 (19,4)	7 (28,0); p=0,435
Бета-адреноблокаторы	4 (9,8)	5 (22,7); p=0,161	7 (20,6)	9 (32,1); p=0,301	5 (13,9)	13 (52,0); p=0,001
Пропафенон	7 (17,1)	2 (9,1); p=0,388	2 (5,9)	1 (3,6); p=0,673	2 (5,6)	0; p=0,231
Соталол	12 (29,3)	5 (22,7); p=0,577	6 (17,6)	7 (25,0); p=0,479	7 (19,4)	4 (16,0); p=0,731
Этализин	0	0	0	0	0	0
Не принимали	1 (2,4)	0 p=0,460	10 (29,4)	1 (3,4); p=0,008	14 (38,9)	1 (4,0); p=0,002
Антитромботическая терапия, n (%)						
Апиксабан	8 (19,5)	7 (31,8); p=0,274	4 (11,8)	6 (20,7); p=0,303	4 (11,1)	7 (28,0); p=0,092
АСК	0	0	4 (11,8)	0; p=0,061	5 (13,9)	0; p=0,052
Варфарин	9 (22,0)	5 (22,7); p=0,944	6 (17,6)	5 (17,9); p=0,983	6 (16,7)	3 (12,0); p=0,613
Дабигатран	9 (22,0)	3 (13,6); p=0,423	6 (17,6)	10 (35,7); p=0,106	4 (11,1)	5 (20,0); p=0,336
Ривароксабан	15 (36,6)	7 (31,8); p=0,705	3 (8,8)	4 (14,3); p=0,499	3 (8,3)	6 (24,0); p=0,090
Не принимали	0	0	12 (35,3)	2 (7,1); p=0,008	15 (41,7)	4 (16,0); p=0,033
Оценка по шкале CHA2DS2-VASc, баллы (M±SE)	2,20±0,25	2,45±0,41; p=0,687	1,82±0,25	2,83±0,34; p=0,021	2,24±0,27	2,36±0,36; p=0,699

АСК – ацетилсалициловая кислота; (+) – подгруппа с успешной катетерной абляцией; (–) – подгруппа с неуспешной катетерной абляцией; p – статистическая значимость различий между группами с успешной и неуспешной катетерной абляцией.

статистически значимых различий по балльным оценкам в обеих подгруппах не выявлено.

У пациентов с эффективной КА в течение всего периода наблюдения тромботических осложнений не было в отличие от больных с неуспешной КА на фоне АТТ.

Обсуждение

Согласно последним данным литературы, эффективность катетерного лечения при ФП может значительно различаться в зависимости от методики КА и медицинского центра, в котором оно проведено [8–10]. По результатам мета-анализа, проведенного Н. Calkins и соавт., эффективность однократной процедуры РЧА очагов ФП составляет 57%, двухкратной – до 71%, РЧА ФП с применением антиаритмических препаратов – до 77%, в то время как эффективность ААТ без РЧА ФП – только 52%. Однако при наблюдении за пациентами в течение 5 лет ФП отсутствовала только у 50–60% [11]. По другим данным, катетерная радиочастотная изоляция АВ избавляет от ФП почти 80% пациентов [12, 13], в связи с чем считается «золотым стандартом» КА [14–16].

Согласно результатам нашего исследования, отдаленная эффективность КА составила 65,3% у пациентов с пароксизмальной формой ФП, 59,7% – при персистирующей ФП и 57,1% – при длительно персистирующей ФП.

Повышение эффективности КА у пациентов с пароксизмальной ФП с 41,3% (контрольная точка 12 мес) до 65,3% (контрольная точка 36 мес) мы в первую очередь связываем с проведением повторных вмешательств у больных с рецидивами аритмии. Необходимость повторных процедур КА является актуальной проблемой. Рецидивы ФП или предсердных тахикардий после пер-

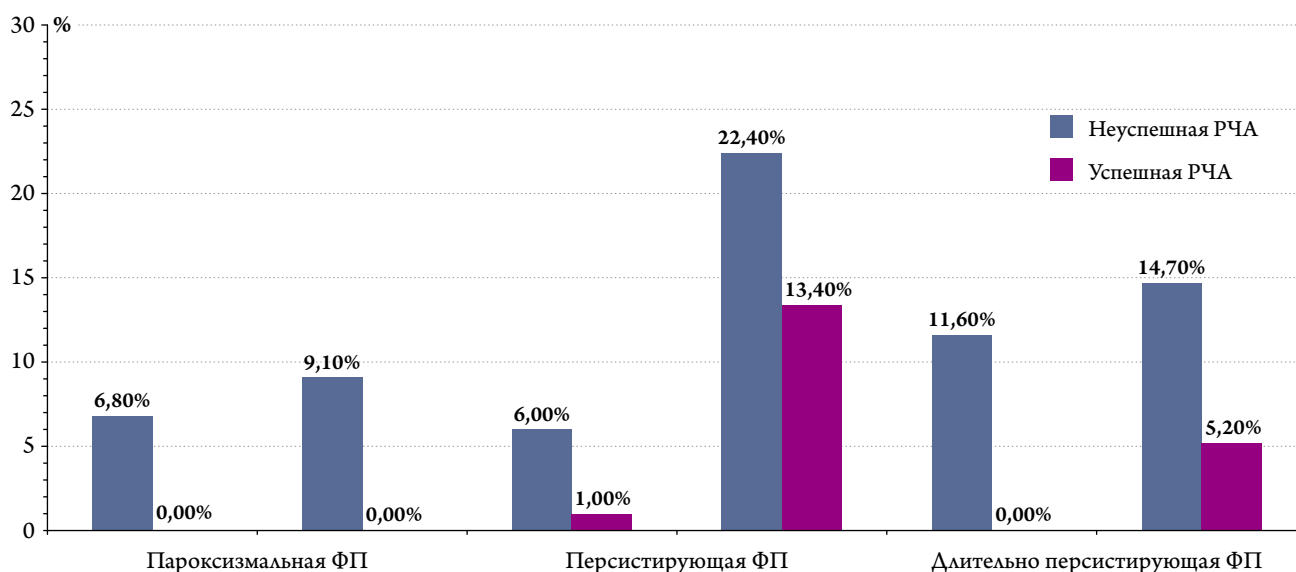
вичных процедур РЧА очагов ФП обуславливают необходимость повторных вмешательств у 20–45% пациентов [17]. Существует общепринятое мнение, что повторные процедуры следует проводить как минимум через 3 мес после первичной КА, поскольку рецидивы ФП и/или развитие предсердных тахикардий в большинстве случаев возникают в течение первых 2–3 мес после РЧА и могут исчезать спонтанно [18, 19]. В нашей работе у пациентов с различными формами ФП для достижения стойкого эффекта повторная КА потребовалась в 26 (34,6%) случаях при пароксизмальной, в 52 (59,0%) – при персистирующей и в 17 (26,9%) – при длительно персистирующей ФП.

Резюмируя, можно сделать вывод, что полученная в нашем исследовании эффективность интервенционного лечения при ФП коррелирует с данными литературы и в целом соответствует результатам КА очагов ФП в различных российских и зарубежных клиниках.

Летальность за весь период наблюдения достоверно выше была в случае неэффективного катетерного лечения у пациентов как с персистирующей, так и с длительно персистирующей ФП, так как в подгруппах с успешной КА летальных исходов не отмечалось. В группе больных с пароксизмальной ФП за весь период наблюдения не зарегистрировано ни одного случая смерти вне зависимости от результата.

Анализ полученных данных показал, что за весь период наблюдения частота возникновения ОНМК по ишемическому типу на фоне приема ПОАК и эффективной КА у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей ФП достоверно ниже (0; 1% и 0 соответственно), чем у пациентов с неуспешной КА (6,8; 6,0 и 11,6% соответственно). Данный факт, на наш взгляд, свидетель-

Рисунок 1. Развитие ОНМК/ТИА и малых кровотечений у пациентов после катетерного лечения по поводу фибрилляции предсердий



ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака

ствуется о более благоприятном прогнозе стратегии контроля ритма, чем контроля частоты в плане развития ишемических инсультов у пациентов с ФП, даже несмотря на ПОАК, что также может быть объяснено низкой приверженностью пациентов к терапии и, соответственно, нерегулярным приемом антикоагулянтов, а также тем, что не всегда удается поддерживать МНО в терапевтическом окне (2,0–3,0), о чем свидетельствуют данные крупных исследований. Частота возникновения ОНМК в таких клинических исследованиях, как RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE, составляла от 1,11 до 2,2% в год в зависимости от принимаемого антикоагулянта [4–6]. В нашем исследовании только у одного пациента с успешной РЧА возникло ОНМК по ишемическому типу, что еще раз свидетельствует о необходимости сохранения синусового ритма сердца.

Оценивая безопасность проводимого лечения, мы проанализировали частоту возникновения больших и малых кровотечений согласно принятой классификации [7]. Больших кровотечений не отмечено во всех группах вне зависимости от эффективности КА. Малые кровотечения достоверно чаще встречались в подгруппах с неэффективной КА (рис. 1).

В течение 36 мес наблюдения в группе с успешной КА прием ПОАК отменялся, а в группе с неуспешной КА приверженность терапии сохранялась высокой.

Заключение

50 (16,5%) пациентов на момент госпитализации не получали АТТ, при том что у более 50% из них оценка по шкале CHA2DS2-VASc была более 2 баллов, 24 (7,9%) пациента принимали АСК при средней оценке 2 балла. Из 86 (28,4%) пациентов, принимавших варфарин, только у 20 (23,3%) были достигнуты целевые значения МНО.

Таким образом, проведение успешной абляции и «гибридной терапии» по поводу ФП позволяет статистически значимо снизить риск развития ишемического инсульта и практически исключить вероятность возникновения других ТЭО, при этом инвазивная стратегия и АТТ не увеличивают риск возникновения больших и малых кровотечений у пациентов данной группы.

Ограничение исследования

С учетом сохраняющегося риска рецидива ФП и ТЭО, несмотря на проведенное интервенционное лечение, необходимо продолжить АТТ, так как КА очагов ФП не имеет 100% эффективности.

Финансирования публикации отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.03.22



ОССН

Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности

Для профессионалов
в области здравоохранения
ОССН и издательство
«КлиниМедКонсалтинг»
представляет уникальные
монографии и пособия.

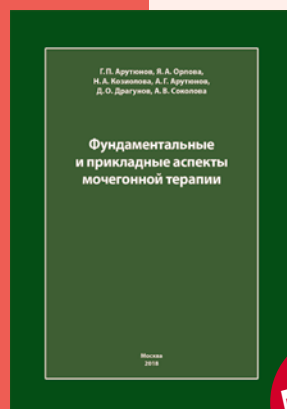


Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.

500 руб.*



Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А., Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочекаменной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочекаменной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии.

500 руб.*



Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре, будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

500 руб.*

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлиниМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Artemenko S.N., Romanov A.B., Turov A.N., Shabanov V.V., Ele-sin D.A., Yakubov A.A. et al. Comparison of outcomes of ostial and an-tral pulmonary vein isolation and ganglionated plexus ablation in pa-tients with atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2012;68:14–20. [Russian: Артеменко С.Н., Романов А.Б., Туров А.Н., Шабанов В.В., Елесин Д.А., Якубов А.А. и др. Сравнительная оценка радиочастотной остиальной, антральной изоляции устьев легоч-ных вен и аблации ганглионарных сплетений у пациентов с фи-брилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2012;68:14–20]
2. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Fram-ingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52. DOI: 10.1161/01.cir.98.10.946
3. Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, Es-tes NAM et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline): a report of the American College of Cardiol-ogy Foundation/American Heart Association Task Force on Prac-tice Guidelines. *Heart Rhythm*. 2011;8(1):157–76. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.11.047
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibril-lation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
5. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrilla-tion. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Ri-varoxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New Eng-land Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1009638
7. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldha-ber SZ, Goto S et al. International longitudinal registry of pa-tients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagu-lant Registry in the FIELD (GARFIELD). *American Heart Journal*. 2012;163(1):13–19.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.09.011
8. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Baimbetov A.K., Rashbaeva G.S. Electro-physiological assessment of outcomes of radiofrequency re-ablation of atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2009;57:29–40. [Rus-sian: Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Баимбетов А.К., Рашбаева Г.С. Электрофизиологическая оценка результатов повторных процедур радиочастотной аблации фибрилляции предсердий. *Вестник арит-мологии*. 2009;57:29–40]
9. Khlynin M.S., Popov S.V., Krivolapov S.N., Batalov R.E. Non-invasive topical diagnostics of heart arrhythmias. *Circulation pathology and cardiac surgery*. 2014;18(4):96–103. [Russian: Хлынин М.С., По-пов С.В., Криволапов С.Н., Баталов Р.Е. Неинвазивная топическая диагностика нарушений ритма сердца. *Патология кровообраще-ния и кардиохирургия*. 2014;18(4):96–103]
10. Eshmatov O.R., Batalov R.E., Dragunova M.A., Archakov E.A., Popov S.V. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in real clin-ical practice in patients with persistent atrial fibrillation after inter-ventional treatment. *Journal of Arrhythmology*. 2021;28(3):21–7. [Russian: Эшматов О.Р., Баталов Р.Е., Драгунова М.А., Арча-ков Е.А., Попов С.В. Эффективность и безопасность антикоагу-лянтной терапии в реальной клинической практике у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий после ин-тервенционного лечения. *Вестник аритмологии*. 2021;28(3):21–7]. DOI: 10.35336/VA-2021-3-21-27
11. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Mar-tin A et al. Treatment of Atrial Fibrillation With Antiarrhyth-mic Drugs or Radiofrequency Ablation: Two Systematic Litera-ture Reviews and Meta-Analyses. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2(4):349–61. DOI: 10.1161/CIR-CEP.108.824789
12. Arnsen Y, Hoshen M, Berliner-Sendrey A, Reges O, Balicer R, Lei-bowitz M et al. Risk of Stroke, Bleeding, and Death in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease. *Cardi-ology*. 2020;145(3):178–86. DOI: 10.1159/000504877
13. Zavadovsky KV, Saushkin VV, Khlynin MS, Popov SV, Lishmanov YB. Radionuclide Assessment of Cardiac Function and Dyssynchrony in Children with Idiopathic Ventricular Tachycardia. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2016;39(11):1213–24. DOI: 10.1111/pace.12948
14. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedo-mini G et al. Circumferential Radiofrequency Ablation of Pulmo-nary Vein Ostia: A New Anatomic Approach for Curing Atrial Fi-brillation. *Circulation*. 2000;102(21):2619–28. DOI: 10.1161/01.CIR.102.21.2619
15. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommenda-tions: Atrial fibrillation and flutter in adults. (CR382). Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1. 2020. [Russian: Министе-рство здравоохранения Российской Федерации. Клинические ре-комендации: Фибрилляция и трепетание предсердий у взрос-лых. (КР382). 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/reco-mend/382_1]
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lun-dqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and manage-ment of atrial fibrillation developed in collaboration with the Europe-an Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the Europe-an Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribu-tion of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eur-heartj/ehaa612
17. Kobza R, Hindricks G, Tanner H, Schirdewahn P, Dorszewski A, Pi-orkowski C et al. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fi-brillation: Incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm*. 2004;1(6):676–83. DOI: 10.1016/j.hrthm.2004.08.009
18. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Sopov O.V., Labazanova A.L. Late out-comes of interventional treatment of atrial fibrillation. *Journal of Ar-rhythmology*. 2012;68:5–13. [Russian: Ревишвили А.Ш., Рзаев Ф.Г., Сопов О.В., Лабазанова А.Л. Отдаленные результаты интервенци-онного лечения фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2012;68:5–13]
19. Sauer WH, McKernan ML, Lin D, Gerstenfeld EP, Callans DJ, March-linski FE. Clinical predictors and outcomes associated with acute re-turn of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3(9):1024–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.05.007

Трофимов Н. А.¹⁻⁵, Бабокин В. Е.¹⁻³, Дубова А. В.^{1,2}, Кошелькова А. В.², Димитриева О. В.^{1,2}, Родионов А. Л.^{1,2}, Абызов И. Н.¹, Орешников Е. В.¹, Анжуров С. А.¹, Жамлиханова С. С.¹, Игонин Ю. А.¹, Гордеева К. Э.^{1,2}, Суркова Т. В.¹, Никольский В. О.⁶

¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

² БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

³ ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской Республики, Чебоксары, Россия

⁴ ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Чебоксары, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

⁶ ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Нижний Новгород, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО СУРФАКТАНТА У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 ТЯЖЕЛОЙ И КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Цель	Анализ эффективности применения ингаляционной терапии сурфактантом в комплексной терапии у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степени вирусной пневмонией COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).
Материал и методы	В ретроспективном контролируемом исследовании проведен анализ комплексного лечения 38 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степени вирусной пневмонией COVID-19 и сопутствующими ССЗ, у которых с целью коррекции острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) применяли ингаляционный сурфактант. Группу контроля составили 105 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степени течения новой коронавирусной инфекцией с сопутствующими ССЗ, не получавших сурфактант в составе комплексной терапии.
Результаты	Использование ингаляционной формы сурфактанта в составе комплексного лечения пациентов с COVID-19 позволило снизить выраженность дыхательной недостаточности ($p < 0,001$), что обеспечило снижение летальности в группе пациентов с COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени и, несомненно, демонстрирует эффективность данного препарата. Своевременная комплексная терапия, включающая ингаляционный сурфактант, способствует благоприятному течению заболевания. Так, отсутствие возможности проводить терапию ингаляционным сурфактантом более 4 дней в исследуемой группе ассоциировалось с летальным исходом у больных ($p = 0,045$).
Заключение	Использование ингаляционного сурфактанта в составе комплексной терапии при лечении пациентов с COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени и сопутствующими ССЗ позволяет увеличить выживаемость ($p < 0,001$) и снизить летальность на 46%. Факторами риска неблагоприятного исхода заболевания у исследуемых пациентов служат возраст старше 65 лет ($p = 0,020$), положительный тест полимеразной цепной реакции ($p = 0,037$), исходный уровень ферритина более 600 мкг/мл ($p < 0,001$), а также продолжительность ингаляционной терапии сурфактантом менее 4 дней ($p = 0,045$). Необходимо продолжить дальнейшее исследование по оценке эффективности ингаляционных сурфактантов в составе комплексной терапии с проведением рандомизированных клинических исследований с вовлечением большего числа пациентов и разработкой четких критериев лечения ОРДС.
Ключевые слова	COVID-19; сурфактант; острый респираторный дистресс-синдром; сердечно-сосудистые заболевания
Для цитирования	Trofimov N.A., Babokin V.E., Dubova A.V., Koshelkova A.V., Dimitrieva O.V., Rodionov A.L. et al. The use of an Inhaled Surfactant in Patients With Severe and Extremely Severe new Coronavirus Infection COVID-19 With Concomitant Cardiovascular Pathology. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):27–32. [Russian: Трофимов Н.А., Бабокин В.Е., Дубова А.В., Кошелькова А.В., Димитриева О.В., Родионов А.Л. и др. Применение ингаляционного сурфактанта у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):27–32].
Автор для переписки	Трофимов Николай Александрович. E-mail: nikolai.trofimov@mail.com

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, затронула все уголки нашей планеты и продолжает распространяться с большой скоростью, унося

жизни десятки тысяч людей ежедневно. В настоящее время не существует абсолютно эффективного лечения данного вирусного заболевания; таргетные противовирус-

ные препараты не позволяют полностью блокировать вирус; популяционный иммунитет требует массовой вакцинации, которая проходит недостаточно быстрыми темпами и не во всех странах мира. Кроме того, появление различных штаммов коронавируса нивелирует эффективность имеющихся схем лечения, требует разработки новых препаратов и алгоритмов терапии.

Патогенез тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 определяется тремя основными аспектами: массивность поражения легочной ткани, повреждение гликокаликса сосудистой стенки с развитием генерализованного эндотелиита, а также гипериммунная реакция организма на инфекцию [1]. Использование гормональной терапии, ингибиторов интерлейкина существенно снижает проявления «цитокинового шторма», а применение антикоагулянтной терапии в виде низкомолекулярного или нефракционированного гепарина дает возможность в определенной степени контролировать развитие тромбоэмболических осложнений. Ведущим механизмом, определяющим тяжесть течения заболевания, остается массивное поражение легких с развитием тяжелой пневмонии и прогрессирующей острой дыхательной недостаточности, называемой «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС).

Впервые определение ОРДС в 1967 г. дали D. G. Ashbaugh и соавт. [2], определив его как поражение легких, характеризующееся острым началом, выраженным снижением насыщения (сатурации) крови кислородом (SpO_2), нарушением растяжимости ткани с инфильтрацией легких, без признаков левожелудочковой недостаточности. В современной литературе к ОРДС принято относить такие понятия, как «некардиогенный отек легких», «шоковое» или «мокрое» легкое [3, 4]. В 2012 г. в Берлине международной согласительной комиссией экспертов были разработаны новые критерии ОРДС (Берлинское определение ОРДС, The Berlin definition of ARDS). Согласно этим критериям, ОРДС является формой острого диффузного повреждения легких, для которого характерно воспаление с повышением проницаемости сосудов и снижением аэрации легочной паренхимы. В диагностических критериях синдрома уточнены сроки развития, исключено определение давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), введен обязательный учет положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) [5]. Берлинские критерии ОРДС включают следующие признаки:

- 1) наличие временного интервала – в пределах 1 нед от момента действия известного причинного фактора до возникновения симптоматики ОРДС;
- 2) учет данных визуализации органов грудной клетки (наличие двусторонних затемнений, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом и узлами);

- 3) дыхательная недостаточность (ДН), которую нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью;
- 4) наличие нарушений оксигенации, определяющих степень тяжести ОРДС (легкая степень – PaO_2/FiO_2 больше 200, но меньше 300 мм рт. ст. при ПДКВ или в режиме искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением (СРАР) ≥ 5 см вод. ст.; средняя степень – PaO_2/FiO_2 больше 100, но меньше 200 мм рт. ст. при ПДКВ или СРАР ≥ 5 см вод. ст. и тяжелая степень – PaO_2/FiO_2 меньше 100 мм рт. ст. при ПДКВ или СРАР ≥ 5 см вод. ст.) [5–9].

На основании анализа лечения 4 457 больных ОРДС было установлено, что смертность при легкой, средней и тяжелой степенях тяжести ОРДС составляет 27, 32 и 45% соответственно ($p < 0,001$).

По данным нескольких авторов, летальность при ОРДС, ассоциированном с COVID-19, достигает 45–56%, а при тяжелой форме ОРДС увеличивается до 61–78% [6–8].

Воздействие новой коронавирусной инфекции COVID-19 на легкие характеризуется повреждением альвеолоцитов II типа, что приводит к снижению секреции легочного сурфактанта. Низкий уровень сурфактанта служит основной причиной выраженного нарушения вентилиционно-перфузионной функции легких за счет коллапсирования альвеол и образования микроателектазов [9].

Использование сурфактанта в лечении ОРДС в клинической практике имеет 30-летнюю историю. В нашей стране ведущую роль в разработке данной стратегии лечения занимают работы А. Е. Баутина и соавт. [10, 11], которые исследовали применение сурфактанта БЛ при операциях у пациентов с искусственным кровообращением, а в последний год активно работают с пациентами, у которых ОРДС ассоциирован с SARS-CoV-2.

Положительный опыт использования сурфактанта в комплексной терапии у пациентов с тяжелым течением гриппа А/Н1N1 в 2009–2010 гг. способствовал включению данного препарата в Национальные клинические рекомендации по лечению пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа А/Н1N1 [12].

Имеющийся опыт использования сурфактанта, патофизиологическое обоснование механизма ОРДС у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, экспериментальные и клинические исследования, подтверждающие эффективность сурфактанта при вирусных пневмониях, способствовали использованию данного препарата в составе комплексной терапии больных с COVID-19.

Цель

Анализ эффективности применения ингаляционной терапии сурфактантом в комплексной терапии у пациен-

тов с тяжелой и крайне тяжелой степени вирусной пневмонией COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Материал и методы

В данном ретроспективном контролируемом исследовании проведен анализ применения ингаляционного сурфактанта в составе комплексной терапии у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степени вирусной пневмонией COVID-19 и сопутствующими ССЗ. Пациенты находились на стационарном лечении в отделениях, перепрофилированных для лечения новой коронавирусной инфекции у больных с ССЗ.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие подтвержденной вирусной пневмонии COVID-19 по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) или при специфической картине поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ);
- 2) двустороннее вирусное полисегментарное поражение легких, по данным КТ, 2-й степени и более;
- 3) тяжелая и крайне тяжелая степень тяжести заболевания в соответствии с 11-й версией временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России;
- 4) использование ингаляционного препарата сурфактант-БА в составе комплексной терапии.

Критерии исключения:

- 1) применение ингаляционного препарата сурфактант-БА с нарушением инструкции;
- 2) кардиогенный шок при поступлении, сопровождающийся экстренной интубацией до поступления или при поступлении в стационар;
- 3) наличие сопутствующей хирургической патологии, ставшей основной причиной летального исхода.

Ингаляционный препарат сурфактант-БА использовали в соответствии с инструкцией с целью коррекции ОРДС.

Основную группу составили 38 пациентов с вирусной пневмонией COVID-19 тяжелой степени (частота дыхательных движений >30 в минуту; $SpO_2 \leq 93\%$; $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.; снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика – систолическое артериальное давление – АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч; изменения в легких при КТ или рентгенографии, типичные для вирусного поражения, – объем поражения значительный или субтотальный – КТ 3–4; лактат в артериальной крови >2 ммоль/л; qSOFA >2 балла) и крайне тяжелой степени (стойкая фебрильная лихорадка; ОРДС; острая ДН с необходимостью искусственной вентиляции легких – ИВЛ; септический шок; полиорганная недостаточ-

ность; изменения в легких при КТ или рентгенографии, типичные для вирусного поражения критической степени с объемом поражения КТ 4 или картина ОРДС) с сопутствующими ССЗ, у которых с целью коррекции ОРДС применяли ингаляционный сурфактант. Средний возраст наблюдаемых пациентов составил $67,5 \pm 11,3$ года; всего было 17 (44,7%) женщин и 21 (55,3%) мужчина. К клинически значимой сердечно-сосудистой патологии относились острый инфаркт миокарда (ИМ) у 16 (42%) пациентов; стенокардия напряжения III функционального класса (ФК) у 8 (21%), нестабильная стенокардия у 4 (10,5%), гемодинамически значимое поражение клапанного аппарата сердца у 3 (8%), фибрилляция предсердий (ФП) у 10 (26,3%).

Группу контроля составили 105 пациентов с тяжелой и крайне тяжелой степенью течения COVID-19 и сопутствующими ССЗ, не получавших ингаляционный сурфактант в составе комплексной терапии. Средний возраст в группе контроля составил $74,5 \pm 11,2$ года; всего было 51 (48,6%) женщина и 54 (51,4%) мужчины. Сердечно-сосудистая патология представлена преимущественно острым ИМ – у 47 (44,8%) пациентов; стенокардией напряжения III ФК – у 13 (12,4%), нестабильной стенокардией – у 7 (6,7%); поражением клапанного аппарата сердца – у 7 (6,7%), ФП – у 23 (22%).

Комплексная медикаментозная терапия включала противовирусное лечение (фавипиравир, умифеновир), антикоагулянтную терапию; коррекцию гипериммунной реакции – применение ингибиторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб, олокизумаб, левелимаб), интерлейкина-17 (нетакимаб), ингибиторов янус-киназы (тофацитиниб); гормональную, антибактериальную терапию по показаниям. Тактика лечения ССЗ соответствовала стандартам оказания помощи больным с данной патологией и не различалась в группах исследования.

С целью коррекции ДН использовали ингаляции увлажненным кислородом через назальную или лицевую маску с потоком 5–10 л/мин. При сохраняющемся низком насыщении крови кислородом пациентов переводили на неинвазивные методы кислородотерапии: высокопоточную оксигенацию с помощью аппарата AIRVO-2 или неинвазивную вентиляцию легких аппаратом ИВЛ Drager (Германия). Все пациенты максимально длительное время находились в прон-позиции.

Ингаляционную терапию сурфактантом-БА проводили согласно инструкции с помощью небулайзера («Omron», Япония) в дозе 1 мг/кг 2–3 раза в день курсом до 10 дней. Готовый раствор для небулайзера состоял из 5 мг препарата сурфактант-БА и 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида. В случае повышения SpO_2 , стойкого уменьшения явлений ДН на фоне терапии пациентов с ИВЛ или при неинва-

живных методах кислородотерапии переводили на масочную оксигенацию и прекращали ингаляции сурфактанта.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ StatPlus, Statistica 7,0. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – n (%), сравнение проводили с помощью критерия хи-квадрат. Количественные данные

при нормальном распределении представлены как среднее и среднеквадратическое отклонение ($M \pm \sigma$) или среднее и его ошибка ($M \pm m$); сравнение данных осуществляли с помощью t -критерия Стьюдента. В отсутствие нормального распределения количественные данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала ($Me [Q_1; Q_3]$); сравнение данных проводили с по-

Таблица 1. Исходная клинико-инструментальная характеристика исследуемых пациентов ($n=143$)

Показатель		Основная группа ($n=38$)	Группа контроля ($n=105$)	P
Возраст, годы		67,5 $\pm$ 11,3	74,5 $\pm$ 11,2	0,093
Пол	муж.	21 (55,3%)	51 (48,6%)	0,736
	жен.	17 (44,7%)	54 (51,4%)	0,853
Положительный результат ПЦР на COVID-19		25 (65,6%)	66 (62,8%)	0,912
Степень поражения легких по данным КТ		2,37 $\pm$ 0,93	2,51 $\pm$ 0,31	0,745
ФК ХСН по NYHA		3 [3; 4]	3 [3; 4]	0,675
Степень ДН		2 [2; 3]	2 [2; 3]	0,812
SpO ₂ при поступлении, %		88,2 $\pm$ 1,42	86,4 $\pm$ 2,35	0,323
Респираторная терапия	назальная маска	18 (47,4%)	60 (57,2%)	0,577
	ВПО	18 (47,4%)	41 (39%)	
	ИВЛ	2 (5,3%)	4 (3,8%)	
Сопутствующая патология	ОИМ	16 (42%)	47 (44,8%)	0,892
	хроническая форма ИБС	8 (21%)	13 (12,4%)	0,625
	нестабильная стенокардия	4 (10,5%)	7 (6,7%)	0,824
	артериальный тромбоз	4 (10,5%)	13 (12,4%)	0,723
	флеботромбоз	3 (8%)	11 (10,5%)	0,698
	пороки сердца	3 (8%)	14 (13,3%)	0,822
	фибриляция предсердий	10 (26%)	39 (35,7%)	0,412
	СД	10 (26,3%)	37 (35,2%)	0,523
	ГБ	29 (76,3%)	88 (83,8%)	0,245
	ОНМК в анамнезе	4 (10,5%)	17 (16,2%)	0,534
	ВБВ, ПТФБ	19 (50%)	43 (40,9%)	0,401
	ожирение II–IV степени	18 (47,4%)	59 (56,2%)	0,348

ПЦР – полимеразная цепная реакция; КТ – компьютерная томография; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца; ДН – дыхательная недостаточность; SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом; ВПО – высокопоточная оксигенация; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ВБВ – варикозная болезнь вен; ПТФБ – посттромбофлебитический синдром.

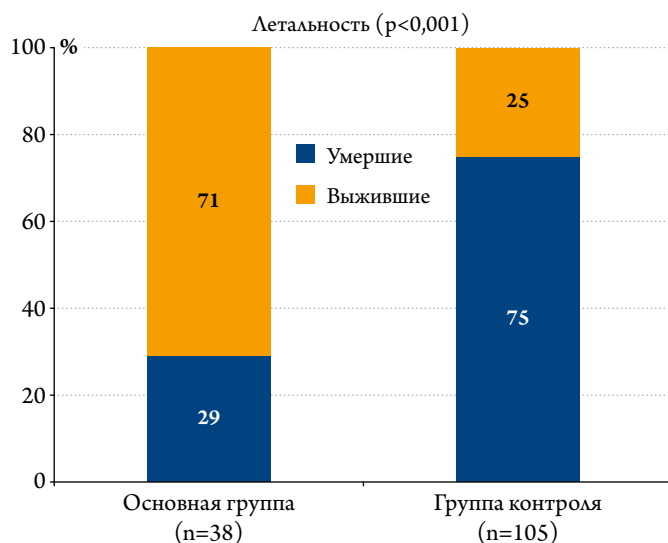
Таблица 2. Особенности медикаментозного лечения исследуемых пациентов ($n=143$)

Показатель		Основная группа ($n=38$)	Группа контроля ($n=105$)	P
SpO ₂ до терапии, %		88,2 $\pm$ 1,42	86,4 $\pm$ 2,35	0,323
SpO ₂ после терапии, %		94,2 $\pm$ 2,32	91 $\pm$ 3,11	0,213
Длительность терапии сурфактантом, дни		3,6 $\pm$ 2,1	—	—
Упреждающая терапия	ингибиторы интерлейкина-6	31 (81,6%)	93 (88,6%)	0,756
	ингибиторы интерлейкина-17	4 (10,5%)	16 (15,2%)	0,624
	ингибиторы янус-киназ	7 (18,4%)	28 (26,7)	0,597
Гормональная терапия		38 (100%)	105 (100%)	—
Антибактериальная терапия		38 (100%)	105 (100%)	—
Антикоагулянтная терапия		38 (100%)	105 (100%)	—
Респираторная терапия	назальная маска	21 (55,3%)	10 (9,5%)	<0,001*
	ВПО	8 (21%)	32 (30,5%)	
	ИВЛ	9 (23,7)	63 (60%)	

SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом; ВПО – высокопоточная оксигенация; ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

* – достоверное значение.

Рисунок 1. Летальность пациентов в группе использования ингаляционного сурфактанта и в группе стандартного лечения (группа контроля)



мощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска применяли относительный риск (ОР), рассчитанный при помощи четырехпольной таблицы. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты исследуемой и контрольной групп не различались по основным клиническим признакам (табл. 1) и исходной степени ДН.

Схема комплексного медикаментозного лечения в обеих группах соответствовала 11-й версии временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России (табл. 2).

Использование ингаляционной формы сурфактанта в составе комплексного лечения пациентов с COVID-19 позволило уменьшить явления ДН ($p < 0,001$), что снизило летальность в группе больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью COVID-19 и, несомненно, демонстрирует эффективность данного препарата (рис. 1).

Применение ингаляционного сурфактанта в составе комплексной терапии явилось переломным моментом в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ССЗ в тяжелом и крайне тяжелом состоянии.

В то же время данные, представленные на рис. 1, вероятно, нельзя отнести только к эффекту сурфактанта. Пациенты обеих групп сформированы путем сплошного отбора, но группа контроля включает больных, поступивших в первые дни перепрофилирования стационара, что могло снизить эффективность лечения на фоне «кривой обучаемости», ограничений медикаментозного лечения, а также некоторых технических причин.

Тем не менее патогенетическое обоснование положительного эффекта ингаляционного сурфактанта, заключающегося в предотвращении коллапсирования альвеолоцитов и образования микроателектазов, а также данные нескольких клинических и экспериментальных исследований, положительный эффект использования этого препарата при вирусной пневмонии, вызванной гриппом А/Н1N1, позволяют сделать вывод, что препарат сурфактанта-БЛ оказывает положительный эффект при лечении пациентов с COVID-19.

Анализ летальных исходов в группе использования ингаляционного сурфактанта позволяет выявить пациентов, подверженных наибольшему риску смерти, даже при комплексной медикаментозной терапии. В первую очередь, это возрастной критерий: пациенты старше 65 лет, по данным нашего исследования, имеют большую вероятность летального исхода по сравнению с более молодыми больными (относительный риск – ОР 0,16; $p = 0,020$). Безусловно, не только новая коронавирусная инфекция способствует фатальному исходу заболевания. Сопутствующие ССЗ у пожилых больных имеют более тяжелое течение в силу большей длительности заболевания и развития выраженной сердечной недостаточности.

ПЦР-диагностика у больных с подозрением на пневмонию, вызванную SARS-CoV-2, является обязательной как на амбулаторном этапе, так и при поступлении в стационар. Положительный тест ПЦР свидетельствует о наличии вирусов на слизистых оболочках носа и ротоглотки пациента и продолжающемся вирусовыделении. Тем не менее в ряде случаев диагностика COVID-19 заключается в интерпретации КТ-картины поражения легких, основана на объективном осмотре и жалобах больного. Анализ летальных исходов выявил наличие положительного теста ПЦР как предиктора летального исхода у пациентов группы исследования ($p = 0,037$), что подчеркивает значение данного теста в диагностике и лечении больных указанной категории (см. табл. 1).

Исследование уровня ферритина в крови – маркера воспаления и предшественника «цитокинового шторма», также входит в стандарт оказания помощи пациентам с COVID-19. В ходе исследования выявлено, что уровень ферритина более 600 мкг/мл ($p < 0,001$) служит предиктором тяжелого ОРДС и летального исхода.

Адекватное и своевременное лечение является ключевым в благоприятном исходе любого заболевания, и COVID-19 – не исключение. В ходе проведенного исследования у пациентов, получающих ингаляционный сурфактант, терапия составила минимум 2 дня вследствие позднего поступления в стационар. Своевременная комплексная терапия, включающая назначение ингаляционного сурфактанта, способствует благоприятно-

му течению заболевания. Так, отсутствие возможности проводить терапию ингаляционным сурфактантом более 4 дней в группе исследования ассоциировалось с летальным исходом у больных ($p=0,045$).

Проведенное исследование представляет первый опыт использования ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении кардиологических пациентов с новой коронавирусной инфекцией тяжелой и крайне тяжелой степени. Предварительные данные демонстрируют положительный эффект сурфактанта в виде уменьшения проявлений ДН и, в итоге, повышения выживаемости больных.

Выводы

1. Использование ингаляционного сурфактанта в составе комплексной терапии COVID-19 тяжелой и крайне тяжелой степени у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией позволяет увеличить выживаемость больных данной категории ($p<0,001$) и снизить летальность на 46%.

2. Факторами риска неблагоприятного исхода заболевания у исследуемых пациентов следует считать возраст старше 65 лет ($p=0,020$), положительный тест полимеразной цепной реакции ($p=0,037$), исходный уровень ферритина более 600 мг/мл ($p<0,001$), а также продолжительность ингаляционной терапии сурфактантом менее 4 дней ($p=0,045$).

3. Необходимо продолжить дальнейшее исследование по оценке эффективности ингаляционных сурфактантов в составе комплексной терапии с проведением рандомизированных клинических исследований с вовлечением большего числа пациентов и разработкой четких критериев лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

Финансирование

Статья никем не финансирована.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 12.10.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bautin A.E., Aptekar V.V., Lapshin K.V., Semenov A.P., Mineeva E.V., Anokhina N.A. et al. Exogenous surfactant in the treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus. *Translational Medicine*. 2020;7(6):55–64. [Russian: Баутин А.Е., Аптекарь В.В., Лапшин К.В., Семенов А.П., Минеева Е.В., Анохина Н.А. и др. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Трансляционная медицина*. 2020;7(6):55–64]. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64
2. Ashbaugh David G, Boyd Bigelow D, Petty Thomas L, Levine Bernard E. Acute respiratory distress in adults. *The Lancet*. 1967;290(7511):319–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
3. Rosenberg O.A. Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review). *Creative surgery and oncology*. 2019;9(1):50–65. [Russian: Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):50–65]. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65
4. Zilber A.P. Etiology of respiratory distress syndrome. -M.: MEDpress-inform;2007. - 791 p. [Russian: Зильбер А.П. Этиология респираторной медицины. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 791 с]. ISBN 978-5-98322-282-3
5. Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
6. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934–43. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
7. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Network Open*. 2020;3(6):e2012270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
8. Chand S, Kapoor S, Orsi D, Fazzari MJ, Tanner TG, Umeh GC et al. COVID-19-Associated Critical Illness – Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical Center. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2020;35(10):963–70. DOI: 10.1177/0885066620946692
9. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):629–32. DOI: 10.7326/M20-0533
10. Bautin A.E., Osovskikh V.V., Khubulava G.G., Granov D.A., Rosenberg O.A. Multicenter clinical trials of surfactant-BL for the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Clinical trials of medicines in Russia*. 2002;2:18–23. [Russian: Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г., Гранов Д.А., Розенберг О.А. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. *Клинические исследования лекарственных средств в России*. 2002;2:18–23]
11. Bautin A, Khubulava G, Kozlov I, Poptsov V, Osovskikh V, Seiliev A et al. Surfactant Therapy for Patients with ARDS After Cardiac Surgery. *Journal of Liposome Research*. 2006;16(3):265–72. DOI: 10.1080/08982100600850997
12. Astakhov A.A., Volchkov V.A., Evdokimov A.E., Gelfand B.R., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B. et al. Guidelines of the All-Russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists” for treatment of influenza A/H1N1/2009. *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2011;8(1):41–7. [Russian: Астахов А.А., Волчков В.А., Евдокимов А.Е., Гельфанд Б.Р., Грицан А.И., Заболотских И.Б. и др. Методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1Н1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011;8(1):41–7]

Лакомкин В. Л., Абрамов А. А., Лукошкова Е. В., Просвирнин А. В., Капелько В. И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова»

Минздрава России, Москва, Россия

ГЕМОДИНАМИКА И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ СЕРДЦА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Цель	Изучение диастолической (ДДФ) и систолической (СДФ) дисфункции при сахарном диабете (СД) 1-го типа, вызванном стрептозотоцином (СТЗ).
Материал и методы	Кардиогемодинамику у самцов крыс Wistar изучали через 1 нед после введения СТЗ (60 мг/кг) или через 2 нед после введения дозы 30 мг/кг.
Результаты	У всех крыс уровень глюкозы в крови повышался в 5–6 раз – до 27–31 мМ. При эхокардиографическом исследовании примерно у 1/3 из числа диабетических животных обнаруживали СДФ, а у остальных 2/3 – ДДФ с увеличением времени изоволюмического расслабления в 1,5 раза. При катетеризации левого желудочка (ЛЖ) датчиком, позволяющим одновременно измерять давление и объем ЛЖ, в обеих диабетических группах установлено снижение минутного объема на 25–31% и максимальной скорости выброса на 34–50%. Однако развиваемое давление в ЛЖ, максимальная скорость его развития и уровень артериального давления оставались в пределах контрольных величин, и снижение максимальной скорости выброса в обеих группах, вероятно, обусловлено повышенной ригидностью артериальной стенки – между ними обнаружена отрицательная корреляция ($r=-0,70$). ДДФ наблюдалась в сердцах, отличавшихся достоверно меньшим диастолическим объемом на 22% по сравнению с сердцами с СДФ.
Заключение	Уменьшение объема ЛЖ позволяет сохранять нормальную фракцию выброса при СД 1-го типа.
Ключевые слова	Сахарный диабет; сердце; сократимость; диастолический объем; давление
Для цитирования	Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lukoshkova E.V., Prosvirnin A.V., Kapelko V.I. Hemodynamics and Cardiac Contractile Function in Type 1 Diabetes. Kardiologiya. 2022;62(8):33–37. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Просвирнин А.В., Капелько В.И. Гемодинамика и сократительная функция сердца при сахарном диабете 1 типа. Кардиология. 2022;62(8):33–37].
Автор для переписки	Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Введение

Среди разнообразных причин хронической сердечной недостаточности (ХСН) видное место занимают кардиомиопатии различного происхождения. Они различаются либо по этиологии (ишемия, доксорубин, сахарный диабет – СД), либо по форме (гипертрофическая, дилатационная, систолическая, диастолическая). Классическому представлению о кардиомиопатии как слабости миокарда в наибольшей степени соответствуют ишемическая, доксорубициновая, изопротереноловая кардиомиопатии. При этих видах причинами ХСН являются повреждение митохондрий и нарушение энергетического метаболизма кардиомиоцитов [1, 2]. Особенность диабетической кардиомиопатии состоит в ограниченном использовании глюкозы, следствием которого является переход энергетического метаболизма почти исключительно на использование жирных кислот как основного источника энергии [3]. Несмотря на достаточное снабжение миокарда кислородом, при СД закономерно возникают систолическая (СДФ) и диастолическая (ДДФ) дисфункции со снижением ЧСС, максимального давления в ЛЖ и скорости его развития, а также замедлением расслабления [4–7].

Но причины развития ХСН в отсутствие ишемических повреждений кардиомиоцитов в диабетическом сердце [2] остаются неясными. В связи с этим целью данной работы послужило изучение состояния гемодинамики, сократительной и насосной функции сердца на модели СД 1-го типа, характеризующегося наличием очень высокой концентрации глюкозы в крови.

Материал и методы

В работе использованы 30 крыс-самцов стока Wistar массой 306–388 г. Исследование выполнено в соответствии с директивой 2010/63/еу Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Классической моделью СД 1-го типа является использование стрептозотоцина, повреждающего клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. После выполнения первой серии опытов (стрептозотоцин 60 мг/кг, опыт через 2 нед) при эхокардиографическом исследовании выяснилось [8], что практически все крысы имели СДФ (снижение фракции выброса – ФВ). Для получения ДДФ в данной работе были выполнены 2 серии (по 10 крыс в каж-

дой), в одной из которых после введения той же дозы стрептозотоцина опыты выполняли через 1 нед, а в другой дозу снизили в 2 раза (30 мг/кг), но срок увеличили до 2 нед. При этом в большинстве опытов ФВ оставалась нормальной, но было установлено замедление расслабления ЛЖ, характерное для ДДФ. Результаты этих серий были объединены; 10 крыс, которым вводили изотонический раствор хлорида натрия, служили контрольной группой.

У всех крыс выполняли трансторакальную ЭхоКГ на аппарате VUJIFILM Visual Sonic, модель Vevo 1100 под золетиловым наркозом (5 мг/кг). Использовали линейный датчик 24–13 МГц, с максимальной глубиной лоцирования 30 мм. В остром опыте при том же наркозе выполняли катетеризацию ЛЖ при помощи PV-катетера FTH-1912B-8018, вводимого в ЛЖ через правую сонную артерию, и усилителя-преобразователя ADV500 («Transonic», Канада). Затем животных переводили на ингаляционный наркоз изофлураном (0,1–0,5%) на ингаляционном аппарате SomnoSuite Kent Scientific, для лучшей регулировки глубины наркоза и ЧСС. Дальнейшая регистрация физиологических параметров проводилась на этом наркозе.

Анализ сигналов в исходном состоянии осуществляли по фрагменту записи с многократной (от 600 до 2000 раз) записью параметров, на основании которых программа LabChart 8.1 автоматически вычисляла средние величины параметров, характеризующих функцию ЛЖ. Концентрацию глюкозы в крови хвостовой вены измеряли натошак бытовым глюкометром OneTouch Select Plus Flex до введения стрептозотоцина, а также через 1 и 2 нед после введения.

Для статистической обработки полученных данных использовали вычислительные алгоритмы, предоставляемые программой GraphPad Prism (версия 9.1.0). Статистический пакет этой программы позволяет эффективно анализировать результаты множественных сравнений, выполняя как дисперсионный анализ (ANOVA) – применяли F-тест и тест Брауна–Форсайта, так и оценку достоверности различий средних значений измеряемых параметров, в том числе с учетом множественности сравнений. Результаты представлены как $M \pm SD$ (среднее значение и его стандартное отклонение). Для сравнения параметров

по всем трем группам опытов использовали ТЗ тест Даннетта. Нормальность распределения значений измерявшихся параметров подтверждена результатами применения тестов Холмогорова–Смирнова и Агостино–Пирсона.

Результаты

Исходная концентрация глюкозы в крови натошак была $5,1\text{--}5,5$ ммоль/л. Через неделю у стрептозототиновых крыс она составляла $27,0 \pm 1,8$ ммоль/л, а через 2 нед – $31,2 \pm 1,5$ ммоль/л, в то время как у контрольных крыс была постоянной. Масса крыс через 1 нед после применения 60 мг/кг стрептозотоцина составляла 368 ± 9 г, а через 2 нед после применения 30 мг/кг – 306 ± 8 г. Масса контрольных крыс – 380 ± 9 г.

При ЭхоКГ ЛЖ выяснилось, что примерно $\frac{2}{3}$ крыс имели ФВ и величину конечного диастолического объема на уровне контрольных величин (табл. 1), но отличались от контрольных животных значительным замедлением расслабления, что характерно для ДДФ.

При катетеризации ЛЖ у всех диабетических крыс была выявлена сердечная недостаточность со снижением минутного объема и ударной работы на 26–31% и повышением уровня диастолического давления в ЛЖ (табл. 2, 3). При этом показатели сократимости ЛЖ у крыс с нормальной или сниженной ФВ – максимальная скорость развития давления и индекс сократимости, рассчитываемый как частное от деления максимальной скорости развития давления на величину давления в момент пика скорости (табл. 2, 3), не отличались от контрольных величин, и снижение максимальной скорости изгнания из ЛЖ на 34% можно объяснить повышением ригидности артериальной стенки на 32%. Расчет соотношения между этими показателями по всем группам опытов показал наличие отрицательной обратной связи с коэффициентом корреляции $-0,70$ (рис. 1). Один опыт в группе ДДФ оказался неудачным, сердце животного зафибрилировало при вставлении катетера, а реанимация оказалась безуспешной.

Основные гемодинамические показатели сердец с СДФ – минутный объем, ударная работа, развиваемое давление, упругость артериальной стенки – не отличались от аналогичных величин в группе ДДФ. Основ-

Таблица 1. Эхокардиографические показатели диабетического сердца после 1–2-недельного введения стрептозотоцина

Параметр	Контроль	ДДФ	СДФ
Число опытов	10	13	7
ЧСС, уд/мин	444 ± 37	420 ± 13	443 ± 60
КДО, мл	$0,43 \pm 0,08$	$0,40 \pm 0,09$	$0,46 \pm 0,07$
Фракция выброса, %	74 ± 7	70 ± 5	$54 \pm 4^{**}$
Время изоволюмического расслабления, мс	14 ± 1	$20 \pm 3^{**}$	$22 \pm 5^{*}$

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем. ДДФ – диастолическая дисфункция; СДФ – систолическая дисфункция; ЧСС – частота сердечных сокращений; КДО – конечный диастолический объем.

Таблица 2. Гемодинамика сердца после 1–2-недельного введения стрептозотоцина

Параметр	Контроль	ДДФ	СДФ
Число животных	10	9	10
Минутный объем, мл/мин	112±17	84±21*	77±15**
ЧСС, уд/мин	351±21	327±25	338±22
КДО, мл	0,43±0,07	0,36±0,07*	0,46±0,11#
КСО, мл	0,15±0,05	0,10±0,02*	0,23±0,09*,##
Фракция выброса, %	70±7	71±5	52±9*,#
Максимальная скорость выброса, мл/с	11,5±2,1	7,6±1,5*	5,8±1,3**,#
Работа сердца, мм рт. ст.·мл	36,3±5,6	30,0±2,5	26,8±7,1*
Максимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	128±8	122±12	122±15
Максимальная скорость наполнения ЛЖ, мл/с	11,0±2,4	9,0±2,3	7,6±2,4
Упругость артериальной стенки Еа, мм рт. ст./мкл	0,37±0,06	0,49±0,13*	0,56±0,09**
Р (dP/dt max), мм рт. ст.	91±10	86±12	89±13

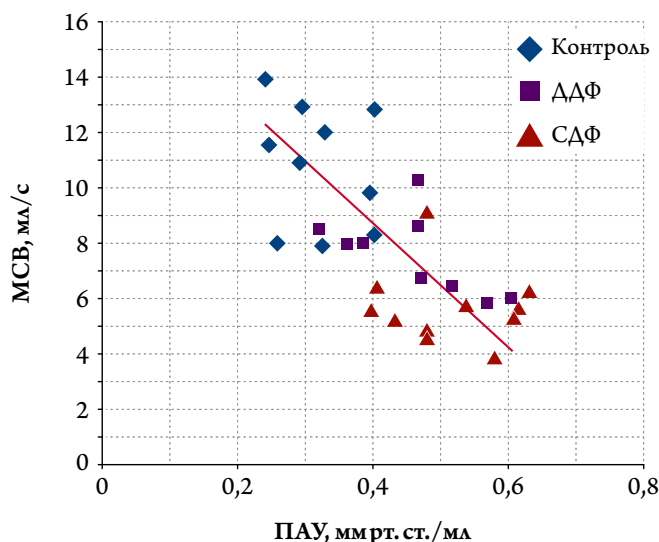
* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ по сравнению с контролем; # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$ по сравнению с ДДФ. ДДФ – диастолическая дисфункция; СДФ – систолическая дисфункция; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем.

Таблица 3. Сократительная функция левого желудочка после 1–2-недельного введения стрептозотоцина

Параметр	Контроль	ДДФ	СДФ
Число животных	10	9	10
Максимальная скорость развития давления, мм рт. ст./с	11010±2280	9770±2520	10210±2510
Индекс сократимости, с ⁻¹	116±21	113±26	118±23
Максимальная скорость снижения давления, мм рт. ст./с	9360±1280	9740±2920	8370±3040
Константа времени расслабления тау, мс	7,6±1,4	7,9±1,5	8,7±1,8
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	0,4±1,0	2,2±2,0*	3,2±2,2**
КДД в ЛЖ, мм рт. ст.	3,3±1,2	4,9±1,8*	6,6±2,9**

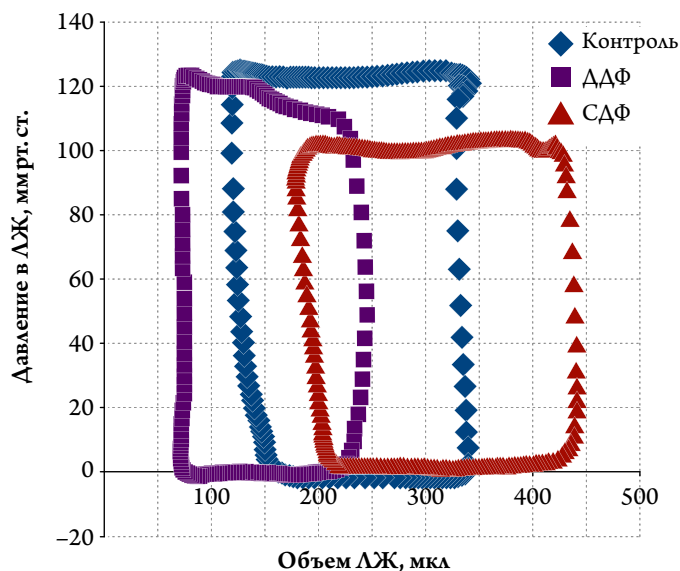
* – $p<0,05$; ** – $p<0,01$ по сравнению с контролем. КДД – конечное диастолическое давление; ДДФ – диастолическая дисфункция; СДФ – систолическая дисфункция; КДД – конечное диастолическое давление.

Рисунок 1. Соотношение между показателем артериальной упругости (ПАУ) и максимальной скоростью выброса (МСВ) из левого желудочка. Коэффициент корреляции = –0,70



ДДФ – диастолическая дисфункция;
СДФ – систолическая дисфункция;

Рисунок 2. Типичные кардиоциклы в контроле и при разных формах диабетической ХСН



ДДФ – диастолическая дисфункция;
СДФ – систолическая дисфункция;
Фракция выброса 65% (в контроле), 65% (ДДФ) и 54% (СДФ).

ное различие между этими группами, различающимися по ФВ, состояло в величине конечного диастолического объема. В группе СДФ его величина была сопостави-

ма с контрольной, в то время как в группе с ДДФ она была достоверно меньше не только по сравнению с СДФ, но и по сравнению с контролем, на 16% (рис. 2; табл. 2).

Обсуждение

Результаты нашей работы в общем согласуются с данными других исследователей. В одной из работ, выполненных на бодрствующих крысах, ЧСС, систолическое давление в ЛЖ и максимальная скорость развития давления не изменялись через 1 нед, но снижались через 4 нед [4], а в другой работе нашли снижение этих показателей уже через 2 нед [5]. Такой срок позволяет определить действующие факторы патогенеза, тогда как через 2–3 мес будут реализованы механизмы долговременной адаптации.

Наши данные показали, что дисфункция сердца при СД принципиально отличается от кардиомиопатии, вызванной изопроterenолом [1] или доксорубицином [2]. Эти факторы первично нарушают энергетический метаболизм кардиомиоцитов, что естественно снижает их сократимость. В этих условиях система кровообращения использует средства, увеличивающие наполнение ЛЖ и облегчающие выброс из него, – повышение давления в малом круге кровообращения, увеличение растяжимости миокарда и снижение периферического сопротивления – артериального давления и упругости артериальной стенки [2]. При СД 1-го типа практическое отсутствие использования глюкозы для синтеза АТФ в кардиомиоцитах в полной мере компенсируется повышенным потреблением жирных кислот [3], и сократимость миокарда остается на нормальном уровне. Поэтому использование термина «диабетическая кардиомиопатия» при данной модели становится неадекватным, поскольку «кардиомиопатия» означает первичную слабость миокарда. Ситуация, подобная наблюдаемой, возникает, например, при клапанных пороках, когда нарушение насосной функции ЛЖ сердца происходит из-за внешних по отношению к миокарду причин.

Результаты нашей работы позволяют предполагать, что причиной сниженной насосной функции ЛЖ в группе СД является повышенная упругость артериальной стенки. Она развивается практически сразу под влиянием гипергликемии – при перфузии изолированного сердца раствором с высоким содержанием глюкозы (33 мМ) значительно возрастает тонус коронарных сосудов [9], причиной которого, вероятно, является значительное повышение содержания активных форм кислорода [9, 10]. В условиях постоянной гипергликемии в системе кровообращения нарушается функция эндотелия и повышается чувствительность сократительного аппарата гладко-

мышечных клеток к Ca^{2+} [11]. В результате повышенный тонус сосудов стабилизируется, что создает затруднение для выброса из сердца. В сердце возникают кальцификация коронарных сосудов и снижение их реактивности [12], что проявляется в уменьшении коронарного резерва у пациентов [13]. Результаты нашей работы показали, что возросшая жесткость сосудов является важным фактором патогенеза ХСН при СД 1-го типа.

АДФ при СД также имеет специфические черты – она формируется на фоне уменьшенного диастолического объема, причем это происходит уже через неделю после начала действия стрептозотоцина. Уменьшение объема ЛЖ, скорее всего, может быть следствием повышения жесткости коннектина (титина) – белка, определяющего растяжимость миокарда [14]. Вопрос о том, является ли уменьшение размеров сердца одним из компенсаторных факторов, требует специального изучения. Независимо от механизма, наши данные показали, что ФВ может оставаться в пределах нормы, несмотря на явное снижение показателей насосной функции сердца. Это обстоятельство позволяет предполагать, что ФВ не всегда характеризует сократимость миокарда, а скорее отражает взаимоотношение желудочка и сопротивления артериальной сети.

Выводы

1. Сниженная насосная функция сердца при сахарном диабете 1-го типа наблюдается при нормальной сократимости миокарда, но повышенной упругости артериальной сети, затрудняющей выброс.
2. Возросшая жесткость сосудов является важным фактором патогенеза хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 1-го типа.
3. Диастолическая дисфункция при сахарном диабете 1-го типа формируется на фоне уменьшенного диастолического объема левого желудочка.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-015-00027).

Конфликт интересов не заявлен..

Статья поступила 30.12.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kapel'ko V.I., Lakomkin V.L., Lukoshkova E.V., Gramovich V.V., Vidorov O.N., Abramov A.A. et al. Complex study of the rat heart at isoproterenol damage. *Kardiologiya*. 2014;54(3):46–56. [Russian: Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Грамович В.В., Виборов О.Н., Абрамов А.А. и др. Комплексное исследование сердца крыс при поражении изопроterenолом. *Кардиология*. 2014;54(3):46–56. PMID: 25102749]
2. Studneva I.M., Lakomkin V.L., Prosvirnin A.V., Abramov A.A., Veselova O.M., Pisarenko O.I. et al. Energy state of myocardium in systolic dysfunction. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(3):31–4. [Russian: Студнева И.М., Лакомкин В.Л., Просви́рнин А.В., Абрамов А.А., Веселова О.М., Писаренко О.И. и др. Энергетический статус миокарда при систолической дисфункции. *Кардиологический вестник*. 2018;13(3):31–4]. DOI: 10.17116/Cardiobulletin20181303131

3. An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;291(4):H1489–S06. DOI: 10.1152/ajpheart.00278.2006
4. Litwin SE, Raya TE, Anderson PG, Daugherty S, Goldman S. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-diabetic rat. Changes in active and passive properties of the left ventricle. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;86(2):481–8. DOI: 10.1172/JCI114734
5. Borges GR, de Oliveira M, Salgado HC, Fazan R. Myocardial performance in conscious streptozotocin diabetic rats. *Cardiovascular Diabetology*. 2006;5:26. DOI: 10.1186/1475-2840-5-26
6. Cosson S, Kevorkian J. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? *Diabetes & Metabolism*. 2003;29(5):455–66. DOI: 10.1016/S1262-3636(07)70059-9
7. Dillmann WH. Diabetic Cardiomyopathy: What Is It and Can It Be Fixed? *Circulation Research*. 2019;124(8):1160–2. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665
8. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Lukoshkova E.V., Prosvirnin A.V., Kapel'ko V.I. Characteristics of systolic dysfunction of the heart in type 1 diabetes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(7):20–4. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Просвирнин А.В., Капелько В.И. Характеристика систолической дисфункции сердца при диабете 1-го типа. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;172(7):20-4]. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-7-20-24
9. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F et al. Acute Hyperglycemia Induces Nitrotyrosine Formation and Apoptosis in Perfused Heart From Rat. *Diabetes*. 2002;51(4):1076–82. DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1076
10. Shen X, Bornfeldt KE. Mouse Models for Studies of Cardiovascular Complications of Type 1 Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1103(1):202–17. DOI: 10.1196/annals.1394.004
11. Boleeva G.S., Mochalov S.V., Tarasova O.S. Functional Alterations of Arterial Vessels in Experimental Models of Type 1 Diabetes Mellitus. *Successes of physiological sciences*. 2014;45(2):20–36. [Russian: Болеева Г.С., Мочалов С.В., Тарасова О.С. Функциональные изменения артериальных сосудов при экспериментальном сахарном диабете 1-го типа. Успехи физиологических наук. 2014;45(2):20-36]
12. Schnell O, Cappuccio F, Genovese S, Standl E, Valensi P, Ceriello A. Type 1 diabetes and cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):156. DOI: 10.1186/1475-2840-12-156
13. Shivu GN, Phan TT, Abozguia K, Ahmed I, Wagenmakers A, Henning A et al. Relationship Between Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiac Energetics Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2010;121(10):1209–15. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873273
14. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Studneva I.M., Ulanova A.D., Vikhlyantsev I.M., Prosvirnin A.V. et al. Early changes of energy metabolism, isoformic content and level of titin phosphorylation at diastolic dysfunction. *Kardiologiia*. 2020;60(2):4–9. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянцев И.М., Просвирнин А.В. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма, изоморфного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции. Кардиология. 2020;60(2):4-9]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n531

Сагателян А.А.¹, Константинова Е.В.^{1,2}, Богданова А.А.^{1,2},
Свет А.В.², Першина Е.С.², Першуков И.В.^{3,4}, Гиляров М.Ю.^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

² Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³ БУЗ «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж, Россия

⁴ Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

АТЕРОСКЛЕРОЗ КАРОТИДНЫХ И КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Цель	Изучить взаимосвязь между степенью поражения каротидных артерий и выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом (ОКС).
Материал и методы	В исследование были включены 110 пациентов с ОКС в возрасте 75 лет и старше. В зависимости от степени максимального стеноза каротидных артерий по данным дуплексного сканирования (ДС) все пациенты были разделены на группы: группа I – пациенты со стенозом 50% и более, группа II – пациенты со стенозом менее 50%.
Результаты	По данным коронароангиографии многосудистые поражения были выявлены у 63,6% пациентов. При этом в группе I чаще были трехсудистые поражения коронарных артерий при сравнении с группой II: 35,8 и 5,3% ($p < 0,001$). С помощью коронароангиографии и ДС было установлено, что сочетанное поражение коронарного и каротидного русла было у 82,7% пациентов (в группе II все каротидные стенозы не были гемодинамически значимыми); стенозы каротидных артерий более 50% ассоциировались с трехсудистым поражением коронарных артерий. Была обнаружена корреляционная связь между атеросклерозом каротидных и коронарных артерий. Учитывая данную взаимосвязь, была введена шкала, позволяющая предположить выраженность коронарного атеросклероза, используя ДС каротидных артерий. Количество баллов было выявлено при оценке степени максимальных стенозов в артериях каротидного русла. С помощью ROC-анализа было установлено пороговое значение баллов, позволяющее предположить выраженность коронарного атеросклероза: менее 6 баллов – отсутствие коронарного стеноза более 70%, 6 баллов и более – вероятное наличие стеноза в коронарных артериях 70% и более (чувствительность – 70%, специфичность – 89%).
Заключение	Сочетанное поражение коронарных и каротидных артерий у пациентов старческого возраста с ОКС было выявлено в 82,7% случаев. Определена взаимосвязь между выраженностью атеросклероза каротидных и коронарных артерий. ДС каротидных артерий может быть широко применима при обследовании пациентов с ОКС старческого возраста, что позволит дополнительно стратифицировать пациентов высокого риска развития цереброваскулярных и повторных сердечно-сосудистых заболеваний.
Ключевые слова	Острый коронарный синдром; каротидные артерии; старческий возраст; дуплексное сканирование
Для цитирования	Sagatelyan A.A., Konstantinova E.V., Bogdanova A.A., Svet A.V., Pershina E.S., Pershukov I.V. et al. Atherosclerosis of the carotid and coronary arteries in elderly patients with acute coronary syndrome. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):38–44. [Russian: Сагателян А.А., Константинова Е.В., Богданова А.А., Свет А.В., Першина Е.С., Першуков И.В. и др. Атеросклероз каротидных и коронарных артерий у пациентов старческого возраста с острым коронарным синдромом. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):38–44].
Для цитирования	Першуков Игорь Викторович. E-mail: cardio.ru@gmail.com

Введение

Атеросклероз, являясь генерализованным и прогрессирующим процессом, может одновременно поражать несколько сосудистых бассейнов, становясь уже практически на старте мультфокальным [1, 2]. По данным ранее выполненных исследований, включающих когорту пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), частота встречаемости сочетанного пораже-

ния коронарного и каротидного атеросклероза колеблется от 20 до 75% [1, 2].

Ранее было показано, что у пациентов со стенозами каротидных артерий менее 50% риск развития ССЗ повышался в 2 раза, а у больных со стенозами более 50% – в 3,1 раза [3]. Выявление и оценка атеросклеротических бляшек (АСБ) каротидных артерий имеет значимую диагностическую ценность для определения будущих

ССЗ [4], для визуализации которых наиболее информативно и доступно дуплексное сканирование (ДС) [5]. С помощью ДС возможно определение признаков нестабильности АСБ [6].

По данным Savji N. и соавт., сочетанное поражение двух различных сосудистых бассейнов, в том числе коронарных и каротидных, увеличивается с возрастом: нарастание от 40–50 до 81–90 лет – 0,04 и 3,6% соответственно [7, 8].

Цель

Цель работы – изучить взаимосвязь между степенью поражения каротидных артерий и выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов старческого возраста с ОКС.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова. В исследование были включены 110 пациентов с ОКС в возрасте 75 лет и старше (43 мужчины, медиана возраста 81 (79; 85) год). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н. И. Пирогова (№203); протокол исследования соответствовал положениям Хельсинкской декларации. Критерии исключения: возраст менее 75 лет, отсутствие ОКС, наличие острого нарушения мозгового кровообращения.

В первые сутки госпитализации всем больным выполнялось стандартное обследование: общий и биохимический анализы крови, электрокардиографические и эхокардиографические исследования. Кроме того, в первые сутки госпитализации была выполнена коронароангиография (КАГ) через трансрадиальный доступ. Методика проведения КАГ и оценки коронарных поражений была стандартной, согласно рекомендациям ACC/АНА разработанных совместно с Society for Cardiac Angiography and Interventions [9]. В свою очередь, рекомендации ACC/АНА/SCAI по коронарной ангиографии базируются на стандартизованных системах оценки коронарных поражений, изложенных в исследованиях CASS, TIMI и BARI [10–12]. Эта система обеспечивает номенклатуру из 29 наиболее часто описываемых сегментов коронарных артерий [13]. Любое поражение основного ствола левой коронарной артерии (ОС ЛКА) от 50% или более считали двухсосудистым поражением, также как к многососудистым поражениям относили гемодинамически значимые (от 70%) стенозы, как минимум, в двух из трех крупных коронарных артериях [передней нисходящей (ПНА), огибающей (ОА), правой коронарной (ПКА)], и/или в их значимых крупных ветвях. Количественный коронарный анализ проводился пакетом программ ангиографиче-

ского комплекса TOSHIBA Infinix VF согласно стандартным процедурам анализа [14].

Согласно критериям включения в данное исследование все пациенты имели значимые поражения коронарных артерий, и диагностическая коронарография переводилась в чрескожное коронарное вмешательство, включавшее баллонную ангиопластику, завершавшуюся обязательной имплантацией баллон-расширяемого коронарного стента [15].

С учетом того, что КАГ с последующим стентированием была выполнена всем пациентам, далее нами были рассмотрены и другие коронарные артерии, без учета инфаркт-связанных артерий (были исключены из дальнейшего анализа стентированные коронарные артерии).

На 2–5-е сутки проводилось ДС каротидных артерий на ультразвуковой системе Vivid E95 датчиком 9L. При этом определяли наличие и выраженность каротидного атеросклероза, степень максимального стеноза. Оценивались экстракраниальные сегменты брахиоцефальных артерий справа и слева. Критериями наличия атеросклеротической бляшки служило локальное утолщение сосуда более чем на 0,5 мм или на 50% по сравнению с окружающими участками [16]. Процент стеноза был рассчитан планиметрически в В-режиме с использованием метода ECST (European Carotid Surgery Trial). В зависимости от степени максимального стеноза каротидных артерий все пациенты были разделены на группы: группа I – пациенты с АСБ от 50% и более, группа II – пациенты с АСБ менее 50%.

Все пациенты получали стандартную лекарственную терапию согласно клиническим рекомендациям: антиагрегантную, липидснижающую, терапию бета-блокаторами, ингибиторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы Statistica v.10.0. Сравнение качественных показателей осуществляли с помощью критерия χ^2 . Качественные переменные были описаны абсолютными и относительными частотами – n (%). Сравнение между группами количественных показателей осуществлялось с помощью критерия Манна–Уитни. Данные были представлены в виде медианы и интерквартильного интервала. Для выявления корреляционной взаимосвязи был использован анализ корреляции по Спирмену. С целью выявления связи между выраженностью коронарного и каротидного атеросклероза был использован регрессионный анализ с расчетом показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (ДИ). При разработке балльной шкалы использовался ROC-анализ с определением чувстви-

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов

Параметр	Исследуемые пациенты (n=110)
Возраст, лет	81 (79; 85)
Мужской пол, n (%)	43 (39,1)
Пациенты с СД, n (%)	33 (30)
Пациенты с АГ, n (%)	107 (97,2)
Пациенты с ИМ в анамнезе, n (%)	40 (36,4)
Пациенты с ФП, n (%)	47 (42,7)
Пациенты с ОКСпСТ, n (%)	51 (46,4)
Пациенты с ХСНнФВ, n (%)	32 (29,1)
Пациенты с ХСНпФВ, n (%)	17 (15,4)
Пациенты с ХСНсФВ, n (%)	8 (7,3)

Данные представлены в виде Ме (25%;75%), числа пациентов – n (%). СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса.

Таблица 2. Сравнительная характеристика включенных в группу I и в группу II пациентов в зависимости от выраженности каротидного атеросклероза

Параметр	Группа I (n=53)	Группа II (n=57)	p
Возраст, лет	82 (80; 86)	81 (79; 85)	0,468
Мужской пол, n (%)	22 (41,5)	21 (36,8)	0,76
Пациенты с СД, n (%)	17 (32,1)	16 (28,1)	0,803
Пациенты с АГ, n (%)	52 (98,1)	55 (96,5)	1,000
Пациенты с ИМ в анамнезе, n (%)	22 (41,5)	18 (31,6)	0,377
Пациенты с ФП, n (%)	23 (43,4)	24 (42,1)	1,000
Пациенты с ОКСпСТ, n (%)	24 (45,3)	27 (47,4)	0,978
Пациенты с ХСНнФВ, n (%)	18 (34)	14 (24,6)	0,382
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53,3 (40,56; 61,64)	53,64 (42,69; 60,83)	0,702
Уровень мочевины, ммоль/л	7,6 (6,1; 10,9)	7,8 (6,3; 9,3)	0,431
Уровень гемоглобина, г/л	128 (116; 141)	132 (114; 143)	0,68
Уровень глюкозы, ммоль/л	5,1 (4,5; 6,1)	5,3 (4,4; 5,8)	0,855
СРБ, мг/л	9,25 (2,1; 30,42)	5,6 (0; 14)	0,123
Общий ХС, ммоль/л	4,4 (3,75; 5,25)	4,5 (3,5; 5,44)	1,000
ТГ, ммоль/л	1,1 (0,86; 1,58)	1,27 (0,99; 1,48)	0,397
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 (1,98; 3,49)	2,7 (1,82; 3,92)	0,887
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,51 (0,4; 0,85)	0,58 (0,45; 0,79)	0,548
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1; 1,42)	1,15 (0,94; 1,31)	0,373

Данные представлены в виде Ме (25%;75%), числа пациентов – n (%). СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий; ОКСпСТ – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

тельности и специфичности, а также с расчетом площади под кривой (AUC) и построением характеристических кривых. Различие групп при проверке статистических гипотез полагали значимым при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование были включены 110 пациентов в возрасте 75 лет и старше с подтвержденным диагнозом ОКС (табл. 1).

Согласно данным Евразийской ассоциации кардиологов пациенты со стенозом каротидных артерий 50% и более относятся к категории очень высокого риска ССЗ [17]. Группу I с АСБ от 50% и более составили 53 пациента (41,5% мужчин), группу II с АСБ менее 50% – 57 пациентов (36,8% мужчин). Исследуемые больные этих групп были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим, клиническим и лабораторным характеристикам. Данные пациентов представлены в таблице 2.

Среди 110 пациентов с ОКС старческого возраста, включенных в исследование, КАГ с последующим стентированием была выполнена в 100% случаев. Из них у 65 пациентов (59%) был выявлен гемодинамически значимый стеноз ПНА, у 35 (32%) – ОА, у 10 (9%) – ПКА. При этом значимые стенозы ПНА наблюдались и в группе I – 75 (35; 95) и в группе II – 70 (30; 90) ($p=0,781$). Среди исследуемой группы больных многосудистое поражение было выявлено у 70 пациентов (63,6%), при этом двухсудистое поражение встречалось в 30% случаев, трехсудистое – в 33,6%. Было установлено, что в группе I чаще были выявлены трехсудистые поражения коронарных артерий по данным КАГ при сравнении с группой II: 35,8 и 5,3% ($p<0,001$).

Сочетанное атеросклеротическое поражение коронарного и каротидного русла было выявлено у 82,7% (в группе II все каротидные стенозы не были гемодинамически значимыми согласно критериям формирования групп). При этом чаще в группе I при сравнении с группой II – 100 и 66,7% соответственно ($p<0,001$). По данным ДС атеросклероз каротидных артерий не обнаружен у 17,3%.

При исследовании 110 пациентов с ОКС был проведен регрессионный анализ, с помощью которого было выявлено, что стенозы каротидных артерий более 50% с чувствительностью 91% и специфичностью 74% ассоциировались с наличием трехсудистого поражения коронарных артерий: ОШ=32 (95% ДИ: 8,8–117; $p<0,001$).

В связи с тем, что исследуемым пациентам была выполнена баллонная ангиопластика и стентирование инфаркт-связанной артерии, мы оценили выраженность атеросклеротического процесса и в других крупных эпикардальных коронарных артериях по данным КАГ. Было

выявлено, что в группе II при сравнении с группой I реже были обнаружены стенозы коронарных артерий более 70% (без учета инфаркт-связанной артерии) – 19 и 81% соответственно ($p < 0,001$). Была установлена корреляционная связь между выраженностью атеросклероза каротидных и коронарных артерий. Более выражена была корреляция в группе I: $r = 0,535$, $p < 0,001$; при этом в группе II корреляция составила: $r = 0,19$, $p = 0,038$.

С учетом полученной корреляционной взаимосвязи и в зависимости от степени максимального стеноза каротидных артерий нами была введена балльная шкала, основанная на полученных данных с помощью ДС (табл. 3).

Количество баллов было получено при оценке степени максимальных стенозов во всех каротидных артериях справа и слева: общих, внутренних и наружных. При этом пациенты с отсутствием стенозов в артериях каротидного русла имели 0 баллов; пациенты с наличием стенозов хотя бы в одной из артерий имели 1, 2 или 3 балла соответственно в зависимости от степени максимального стеноза. При суммировании баллов минимальное количество могло составить – 0 баллов, максимальное – 18 баллов. Средний балл среди 110 исследуемых пациентов составил – 5,6: в группе I – 7,8 баллов; в группе II – 3,4 балла. С помощью ROC-анализа было установлено пороговое значение баллов, позволяющее предположить наличие и выраженность атеросклероза в одной из крупных эпикардиальных артерий коронарного русла: менее 6 баллов означает вероятное отсутствие стеноза в коронарных артериях более 70%, более 6 баллов – вероятное наличие стеноза в коронарных артериях 70% и более (чувствительность – 70% и специфичность – 89%) (рис. 1).

Анализ характеристической кривой показал взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, то есть наличием гемодинамически значимого стеноза в одной из крупных эпикардиальных коронарных артерий, и степенью поражения каротидных артерий. Чем больше количество баллов, полученное при ДС каротидных артерий и оценке степени стенозов, тем более вероятно наличие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза у пациентов с ОКС старческого возраста.

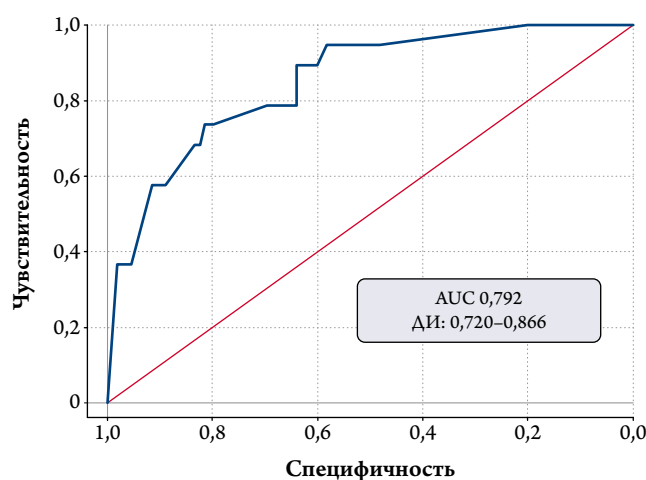
Обсуждение

В последние годы в популяции растет число пациентов с сочетанным поражением каротидного и коронарного русла [18]. В зарубежной и в отечественной литературе все больше данных, подтверждающих взаимосвязь между атеросклеротическим поражением данных артерий. Так, взаимосвязь между АСБ каротидных артерий и риском развития ИБС была показана в многоцентровом исследовании, включавшем 5 895 пациентов, при этом было выявлено, что прогностически значимым являлось наличие более двух АСБ в каротидных артериях [19].

Таблица 3. Балльная шкала, основанная на данных ДС каротидных артерий

Количество баллов	Степень максимального стеноза каротидных артерий (%)
0	Отсутствие стеноза
1	Стеноз менее 50%
2	Стенозы от 50 до 70%
3	Стенозы более 70%

Рисунок 1. Характеристическая кривая при определении степени атеросклеротического поражения крупных эпикардиальных коронарных артерий с помощью оценки степени стеноза каротидных артерий



ДИ – доверительный интервал, AUC – площадь под кривой.

В настоящее время процент сочетанного поражения коронарных и каротидных артерий в популяции остается довольно вариабельным. В нашей работе была рассмотрена определенная группа пациентов: были исследованы пациенты исключительно старческого возраста и с наличием подтвержденного ОКС. Сочетанное поражение коронарного и каротидного русла у исследуемых больных встречалось у 82,7%. Подобный процент сочетанного поражения коронарных и каротидных артерий встречался в работе Zhu Y. и соавт. [20]. Однако в данное исследование были включены пациенты со стабильными формами ИБС и пациенты контрольной группы (без ИБС), при этом средний возраст исследуемых больных был моложе. Было показано, что пациенты с подтвержденным по данным КАГ поражением коронарных артерий имели атеросклероз каротидных артерий в 80% случаев, а пациенты с интактными коронарными артериями имели лишь в 49% случаев поражение каротидного русла [20]. Полученные данные указывают на то, что процент сочетанного поражения коронарных и каротидных артерий у более молодых больных со стабильными формами ИБС при сравнении с когортой пациентов старческого возраста с ОКС значительно не отличался.

Подобные результаты были представлены в работе Гавриловой Н.Е. и соавт., где изучалась обширная когорта пациентов, включающая больных различных возрастных групп (33–85 лет), при этом сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий наблюдалось у 74,7% [2]. Данное исследование также указывает на незначительную разницу процента сочетанного атеросклеротического поражения как в группе больных старческого возраста, так и в группе более молодых пациентов.

Стоит отметить, что в нашем исследовании основные клиничко-лабораторные характеристики пациентов в группе I (стенозы каротидных артерий 50% и более) и пациентов в группе II (стенозы менее 50%) не отличались.

Имеются данные о наличии взаимосвязи между выраженностью атеросклероза каротидных артерий и количеством пораженных коронарных артерий. По данным Song Q. и соавт., увеличение степени стеноза каротидных артерий ассоциируется с увеличением числа пораженных коронарных артерий [21]. Была показана взаимосвязь между атеросклерозом каротидных артерий и многососудистым поражением коронарных артерий, однако в представленном исследовании критериями исключения был возраст старше 80 лет [21]. Наши результаты показали наличие взаимосвязи между выраженностью атеросклероза каротидных артерий и наличием двухсосудистого и трехсосудистого поражения коронарных артерий и у пациентов 75 лет и старше. Так, в группе I чаще встречались трехсосудистые поражения коронарных артерий при сравнении с группой II: 35,8 и 5,3% соответственно. Кроме того, было выявлено, что наличие стенозов сонных артерий более 50% ассоциировано с трехсосудистым поражением коронарных артерий.

В отечественной и зарубежной литературе имеются данные о взаимосвязи между поражением каротидных артерий и выраженностью коронарного атеросклероза. У пациентов с более выраженным атеросклерозом каротидных артерий чаще встречаются гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий. Так, в работе Wang L. и He X. [22] было показано, что степень стеноза каротидных артерий ассоциировалась с выраженностью стенозов коронарных артерий. При исследовании 231 пациента (средний возраст – 60 лет) было выявлено, что более тяжелые стенозы коронарных артерий имели 128 пациентов, более тяжелые стенозы каротидных артерий – 79 пациентов; при этом тяжесть стеноза каротидных артерий ассоциировалась с тяжестью стеноза коронарных артерий [22]. В нашем исследовании взаимосвязь между выраженностью коронарного и каротидного атеросклероза оценивалась у пациентов старческого возраста. Однако в связи с тем, что имеются данные исследования SWEDHEART, показывающие, что риск повторного инфаркта миокарда, обусловленного поражением

коронарных артерий другой локализации, в два раза выше по сравнению с риском повторных катастроф, обусловленных поражением исходной инфаркт-связанной артерии, нами были исследованы не только инфаркт-связанные, но и другие коронарные артерии [23]. Полученные данные сопоставлялись с выраженностью каротидного атеросклероза. Наши результаты показали, что в группе II при сравнении с группой I реже определялись стенозы коронарных артерий более 70% (без учета инфаркт-связанной артерии) – 19 и 81% соответственно. Пациенты со стенозами каротидных артерий более 50% чаще имели стенозы коронарных артерий 70% и более.

Нами была выявлена корреляционная связь между выраженностью атеросклероза каротидных и коронарных артерий, при этом более выраженной корреляция была в группе пациентов со стенозами каротидных артерий 50% и более ($r=0,535$, $p<0,001$). Подобная корреляционная связь была получена в крупном мета-анализе, включавшем 89 исследований, однако в данной работе была рассмотрена обширная когорта пациентов различных возрастных групп в отличие от нашего исследования, включающего пациентов исключительно старческого возраста и только с подтвержденным ОКС [24].

В настоящее время разработаны шкалы, позволяющие оценить сердечно-сосудистый риск и спрогнозировать развитие ССЗ. Имеются шкалы, позволяющие оценить риск сердечно-сосудистых событий по степени выраженности атеросклероза других артерий [25]. В связи с наличием корреляционной связи между атеросклерозом коронарных и каротидных артерий нами также была разработана шкала. В отличие от ранее предложенных шкал в нашем исследовании оценивались только каротидные артерии и связь с коронарным руслом; была учтена степень максимального стеноза каротидных артерий. Для уточнения порогового значения баллов был использован ROC-анализ. Количество баллов менее 6 означало вероятное отсутствие выраженных стенозов в коронарных артериях, более 6 баллов – вероятное наличие стеноза в коронарных артериях 70% и более.

Ограничение исследования

Ограничением в данной работе было наличие сравнительно небольшой когорты включенных в исследование пациентов при разработке оригинальной балльной шкалы, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных.

Заключение

У пациентов с ОКС старческого возраста в реальной клинической практике сочетанное поражение коронарного и каротидного русла встречается в 82,7% случаев, при этом АСБ

каротидных артерий более 50% были выявлены у 48%. Основные клиничко-лабораторные характеристики включенных в исследование и выделенных в зависимости от выраженности каротидного атеросклероза пациентов не отличались.

Многосудистое поражение коронарных артерий у пациентов старческого возраста с ОКС встречалось в 63,6% случаев. При этом установлена взаимосвязь между выраженностью атеросклероза каротидных и коронарных артерий. Кроме того, было обнаружено, что степень стеноза каротидных артерий ассоциируется не только со степенью стеноза, но и с количеством пораженных артерий коронарного русла.

Разработанная в исследовании оригинальная балльная шкала, по-видимому, может быть использована для опре-

деления выраженности коронарного атеросклероза у пациентов старческого возраста (75 лет и старше), однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных данных.

Таким образом, ДС каротидных артерий может более широко применяться при обследовании пациентов с ОКС старческого возраста, что позволит дополнительно стратифицировать пациентов высокого риска развития цереброваскулярных и повторных сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.04.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*. 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
2. Gavrilova N.E., Meletskaya V.A., Yarovaia E.B., Boytsov S.A. Carotid artery duplex scan in diagnosing coronary atherosclerosis and assessing its severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;19(4):108–12. [Russian: Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Бойцов С.А. Роль дуплексного сканирования сонных артерий в выявлении коронарного атеросклероза и определении степени его выраженности. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(4):108–12]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-4-108-112
3. Zhang Y, Fang X, Hua Y, Tang Z, Guan S, Wu X et al. Carotid Artery Plaques, Carotid Intima-Media Thickness, and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Death in Older Adults: A 5-Year Prospective, Community-Based Study. *Angiology*. 2018;69(2):120–9. DOI: 10.1177/0003319717716842
4. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044
5. Dempsey RJ, Varghese T, Jackson DC, Wang X, Meshram NH, Mitchell CC et al. Carotid atherosclerotic plaque instability and cognition determined by ultrasound-measured plaque strain in asymptomatic patients with significant stenosis. *Journal of Neurosurgery*. 2018;128(1):111–9. DOI: 10.3171/2016.10.JNS161299
6. Pogorelova O.A., Tripoten M.I., Guchaeva D.A., Shakhovich R.M., Ruda M.Ya., Balakhonova T.V. Carotid Plaque Instability in Patients With Acute Coronary Syndrome as Assessed by Ultrasound Duplex Scanning. *Kardiologiya*. 2017;57(12):5–15. [Russian: Порогелова О.А., Трипотень М.И., Гучаева Д.А., Шахнович Р.М., Руда М.Я., Балахонова Т.В. Признаки нестабильности атеросклеротической бляшки в сонных артериях у больных с острым коронарным синдромом по данным ультразвукового дуплексного сканирования. *Кардиология*. 2017;57(12):5–15]. DOI: 10.18087/cardio.2017.12.10061
7. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T et al. Association Between Advanced Age and Vascular Disease in Different Arterial Territories: a population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(16):1736–43. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.054
8. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateichnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):149–202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
9. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A-M, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(6):1756–824. DOI: 10.1016/S0735-1097(99)00126-6
10. Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation study (BARI). *Coronary Artery Disease*. 1992;3(12):1189–207. [Av. at: https://journals.lww.com/coronary-artery/Abstract/1992/12000/The_angiographie_definitions_of_the_Bypass.12.aspx]
11. Sheehan FH, Braunwald E, Canner P, Dodge HT, Gore J, Van Natta P et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI Phase I) trial. *Circulation*. 1987;75(4):817–29. DOI: 10.1161/01.CIR.75.4.817
12. Nissen SE, Gurley JC. Intravascular Ultrasound Imaging Following Mechanical Coronary Interventions: Theoretic Advantages and Initial Clinical Experience. [P. 73-96. DOI: 10.1007/978-94-011-2650-2_5]. In: Restenosis after Intervention with New Mechanical Devices [ISBN: 978-94-011-2650-2]. Serruys PW, Strauss BH, King SB, editors -Dordrecht: Springer Netherlands;1992.
13. Keane D, Haase J, Slager CJ, van Swijndregt EM, Lehmann KG, Ozaki Y et al. Comparative Validation of Quantitative Coronary Angiography Systems: Results and Implications From a Multicenter Study Using a Standardized Approach. *Circulation*. 1995;91(8):2174–83. DOI: 10.1161/01.CIR.91.8.2174
14. Innocentiis CD, Institute of Cardiology and Centre of Excellence on Ageing, “G. d’Annunzio” University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy, Zimarino M, Institute of Cardiology and Centre of Excellence on Ageing, “G. d’Annunzio” University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy, Caterina RD, Institute of Cardiology and Centre of Excellence on Ageing, “G. d’Annunzio” University of Chieti-Pescara, Chieti, Italy. Is Complete Revascularisation Mandated for all Patients with Multivessel Coronary Artery Disease? *Interventional Cardiology Review*. 2017;13(1):45–50. DOI: 10.15420/icr.2017.23:1

15. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(2):e21–129. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.09.006
16. Tang W, Shen X, Li H, Bai Y, Zhang B, Guo Z et al. The independent and incremental value of ultrasound carotid plaque length to predict the presence and severity of coronary artery disease: analysis from the carotid plaque length prospective registry. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;21(4):389–96. DOI: 10.1093/ehjci/jez304
17. Kukharchuk VV, Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
18. Marchenko A.V., Myalyuk P.A., Vronskiy A.S. Surgical decision-making during treatment of a patient with multifocal atherosclerosis based on intraoperative epiaortic scanning. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(3):47–55. [Russian: Марченко А.В., Мялюк П.А., Вронский А.С. Выбор тактики хирургического лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом на основе интраоперационного эпиаортального сканирования. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(3):47–55]
19. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. *The Three-City Study. Atherosclerosis*. 2011;219(2):917–24. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.024
20. Zhu Y, You J, Xu C, Gu X. Predictive value of carotid artery ultrasonography for the risk of coronary artery disease. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2021;49(3):218–26. DOI: 10.1002/jcu.22932
21. Song Q, Guo Y, Pei F, Wang X. The relationship between the carotid atherosclerosis ultrasound parameters and the cardiac and endothelial functions of coronary heart disease patients. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(5):5498–504. PMID: 34150149
22. Wang L, He X. The relationship between the carotid and coronary artery stenosis: a study based on angiography. *Neurological Research*. 2019;41(8):722–7. DOI: 10.1080/01616412.2019.1609165
23. Sahlén A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *European Heart Journal*. 2016;37(44):3335–42. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw284
24. Bytçi I, Shenouda R, Wester P, Henein MY. Carotid Atherosclerosis in Predicting Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(4):224–37. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315747
25. Zhatkina M.V., Gavrilova N.E., Metelskaya V.A., Yarovaya E.B., Rudenko B.A., Drapkina O.M. Visual Scale as a Non-Invasive Method for Evaluation of Risk and Severity of Coronary Atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2021;61(4):46–52. [Russian: Жаткина М.В., Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Яровая Е.Б., Руденко Б.А., Драпкина О.М. Визуальная шкала для неинвазивной диагностики атеросклероза коронарных артерий разной степени выраженности. *Кардиология*. 2021;61(4):46–52]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1481

Комлев А. Е., Имаев Т. Э., Колегаев А. С., Лепилин П. М., Макеев М. И., Акчурин Р. С.
ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ НОВОГО САМОРАСКРЫВАЮЩЕГОСЯ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО КЛАПАНА Portico™ у ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНЫМ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

Цель	Оценить 30-дневные результаты транскатетерной коррекции дегенеративного аортального стеноза с использованием нового самораскрывающегося клапана Portico™.
Материал и методы	Операция транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) была проведена 42 пациентам промежуточного хирургического риска (средний возраст 74,3±6,5 лет, 8 мужчин, 34 женщины, риск по шкале Euroscore II 2,5 балла (1,5;4,1)) с дегенеративным аортальным стенозом (АС) тяжелой степени. У 20 (48%) пациентов была ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий отмечалась у 8 (19%), сахарный диабет 2 типа у 16 (38%) больных. Большинство пациентов (88%) имели сохраненную систолическую функцию, у 5 больных отмечалось выраженное снижение фракции выброса левого желудочка. Раннюю эффективность и безопасность вмешательства оценивали с помощью критериев VARC-2.
Результаты	Госпитальная и 30-дневная летальность после ТИАК отсутствовала. Также не было больших неблагоприятных событий: нарушение мозгового кровообращения, периоперационный инфаркт миокарда, конверсия в открытую операцию. У одного пациента наблюдали миграцию протеза в аорту, что потребовало имплантации второго самораскрывающегося клапана. Средняя длительность операции составила 90 мин (80;110), время флуороскопии 21 мин (19;24), объем контраста 154 мл (200;240). После ТИАК средний градиент давления на аортальном клапане (АК) достоверно снизился с 56,1±21,2 до 11,2±4,0 мм рт. ст., максимальный градиент – с 88,9±27,8 до 20,0±7,0 мм рт. ст., эффективная площадь отверстия АК увеличилась с 0,67±0,2 до 1,9±0,3 см² (p<0,001). У всех пациентов к моменту выписки из стационара отмечался значительный регресс клинических проявлений АС. Доля больных с III функциональным классом хронической сердечной недостаточности по NYHA после ТИАК снизилась с 62 до 7% (p<0,001). В одном случае после имплантации была отмечена аортальная регургитация 3-й степени, что потребовало эндоваскулярной установки окклюдера для закрытия парапротезной фистулы. Умеренная парапротезная регургитация (не выше 2-й степени) отмечена у 3 (7%) больных. Потребность в имплантации постоянного водителя ритма возникла лишь у 2 (4,8%) пациентов.
Заключение	Результаты одноцентрового проспективного исследования ТИАК с использованием нового транскатетерного самораскрывающегося клапана Portico™ продемонстрировали удовлетворительные гемодинамические показатели, эффективность и безопасность процедуры за период наблюдения 30 дней. Относительно низкая радиальная сила каркаса может положительно сказываться на снижении частоты имплантации постоянного кардиостимулятора после ТИАК.
Ключевые слова	Аортальный стеноз; транскатетерная имплантация аортального клапана; самораскрывающийся биопротез Portico™
Для цитирования	Komlev A.E., Imaev T.E., Kolegaev A.S., Lepilin P.M., Makeev M.I., Akchurin R.S. Results of new-generation self-expanding transcatheter Portico™ valve implantation in patients with degenerative aortic stenosis. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):45–51. [Russian: Комлев А.Е., Имаев Т.Э., Колегаев А.С., Лепилин П.М., Макеев М.И., Акчурин Р.С. Результаты имплантации нового самораскрывающегося транскатетерного клапана Portico™ у пациентов с дегенеративным аортальным стенозом. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):45–51].
Автор для переписки	Комлев Алексей Евгеньевич. E-mail: pentatonika@bk.ru

Стремительное развитие метода транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) привело к появлению большого числа транскатетерных протезов аортального клапана (АК) на различных платформах, как баллон-раскрывающихся, так и самораскрывающихся [1]. Не вызывает сомнения важность оценки результатов клинического применения новых устройств для ТИАК, выявления особенностей отбора пациентов и техники

имплантации, изучения показателей безопасности и эффективности вмешательств.

Цель исследования

Оценить 30-дневные результаты транскатетерной коррекции дегенеративного аортального стеноза с использованием нового самораскрывающегося клапана Portico™.

Материал и методы

В 2021 г. в отделении сердечно-сосудистой хирургии Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е. И. Чазова Минздрава России были последовательно прооперированы 42 пациента промежуточного хирургического риска с тяжелым кальцинированным аортальным стенозом. Медиана значения шкалы Euroscore II составила 2,5 (1,5;4,1) балла. Средний возраст больных $74,3 \pm 6,5$ лет (min-max 60–85), из которых мужчин – 8, женщин 34 (81%). В рамках предоперационного обследования всем больным выполняли трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), коронароангиографию, мультиспиральную компьютерную томографию аорты с ЭКГ-синхронизацией. Интраоперационно использовали чреспищеводную ЭхоКГ (ЧпЭхоКГ) для контроля позиции протеза и степени остаточной аортальной регургитации. Перед выпиской из стационара проводилась контрольная ЭхоКГ.

Показания к операции ТИАК выставляли в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [2]. Все пациенты дали информированное согласие на выполнение операции и последующее наблюдение, исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Ввиду наблюдательного характера исследования с использованием зарегистрированного в РФ транскатетерного биопротеза специального одобрения протокола локальным этическим комитетом не требовалось.

В условиях гибридной операционной выполняли трансфеморальную имплантацию транскатетерного самораскрывающегося биопротеза Portico™, представленного 4 размерами: 23 мм, 25 мм, 27 мм и 29 мм для имплантации в фиброзное кольцо диаметром 19–27 мм. Portico™ – это первое поколение биопротеза на платформе, разработанной компанией Abbott (США). Он представляет собой саморасширяющийся нитиноловый каркас с пришитыми створками из бычьего перикарда, обработанными по технологии «Linx anticalcification» (рис. 1). Расположение створок протеза интраанулярное, клапан является репозиционируемым и, при необходимости, до окончательного отсоединения от системы доставки возможен его обратный захват и извлечение из сосудистого русла. Крупный размер ячеек каркаса позволяет осуществить беспрепятственный доступ к коронарным артериям. Большой размер ячейки также обеспечивает высокую радиальную силу каркаса, позволяет наиболее плотно прижимать и облегать глыбы кальция минимизируя частоту парапротезных фистул. Новая система доставки FlexNav™ с уменьшенным профилем 14-15F, получившая в 2021 г. одобрение FDA, позволяет выполнять вмешательства у пациентов с бедренными артериями малого диаметра (от 5 мм) [3].

Рисунок 1. Самораскрывающийся клапан Portico и система доставки FlexNav

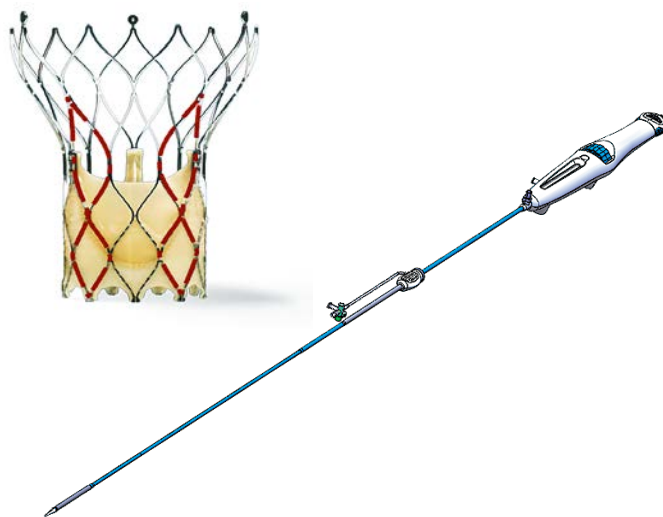
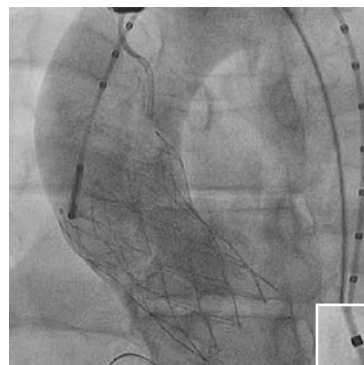
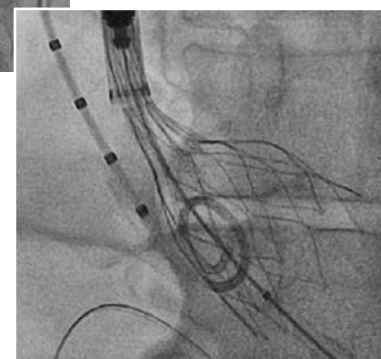


Рисунок 2. Позиционирование протеза и финальный результат имплантации



А – позиционирование протеза с использованием мерного катетера pig-tail.

Б – финальная аортография, остаточная аортальная регургитация отсутствует.



Протокол операции

В условиях эндотрахеального наркоза осуществляли хирургический доступ к общей бедренной артерии (ОБА), в которую устанавливали интродьюсер 6F. Затем выполняли чрескожную пункцию контралатеральной ОБА и бедренной вены с установкой по Сельдингеру интродьюсеров 6F, через которые заводили диагностический катетер pig-tail в некоронарный синус и электрод для высокочастотной стимуляции в правый желудочек. Выводили проекцию корня аорты, в которой все три синуса Вальсальвы располагаются в одну линию. Далее через ОБА в корень аорты заводили диагностический катетер pig-tail, выполняли аортографию, затем заводили супержесткий проводник, на котором в позицию АК заводил-

ся баллонный катетер (размер баллона 20, 23 или 25 мм в зависимости от размера нативного клапана), и на фоне высокочастотной стимуляции выполняли вальвулотомию АК. После удаления баллонного катетера по супержесткому проводнику с помощью системы доставки FlexNav™ выполняли позиционирование и имплантацию биопротеза Portico™. После извлечения системы доставки выполняли финальную аортографию для оценки проходимости коронарных артерий и выраженности аортальной регургитации (рис. 2). После удаления проводников, катетеров, интродьюсеров осуществляли хирургический гемостаз с послойным ушиванием раны и наложением асептических повязок.

Раннюю эффективность и безопасность ТИАК (в послеоперационном периоде и через 30 дней после операции) оценивали с помощью критериев, рекомендованных международным консорциумом VARC-2 [4]. Были изучены технический успех процедуры, подразумевавший отсутствие периоперационной летальности, гемодинамически значимых АР и остаточного стеноза, определявшегося как значение среднего систолического градиента давления (ГДс) выше 19 мм рт. ст., дислокации протеза и потребности в имплантации второго клапана; летальность (от всех причин и связанная с операцией); большие сосудистые осложнения и кровотечения; периоперационный инфаркт миокарда; нарушение мозгового кровообращения; острая почечная недостаточность; имплантация постоянного электрокардиостимулятора (ЭКС).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 8,0 (StatSoft). Для определения нормальности распределения выборочных данных применяли критерий Шапиро–Уилка. Количественные данные в зависимости от типа распределения представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медианы и интерквартильного размаха [Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль)], категориальные показатели – в виде процентных долей. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей до и после операции использовали двусторонний парный t-критерий Стьюдента для связанных совокупностей. Для определения межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. При оценке прогностической роли некоторых показателей производили расчет отношения шансов и доверительного интервала. Анализ четырехпольной таблицы сопряженности проводили с использованием точного критерия Фишера для независимых наблюдений или теста Мак–Немара для сравнения частоты признака до и после операции. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов (n=42)

Показатель	Значение
Пол	
Мужчины, n (%)	8 (19)
Женщины, n (%)	34 (81)
Euroscore II, %	2,5 (1,5;4,1)
Euroscore log, %	7,6 (4,6;9,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (90)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (48)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	3 (7)
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%)	12 (29)
Стенозы коронарных артерий >50% (некорригированные перед ТИАК), n (%)	9 (21)
Фибрилляция предсердий, n (%)	8 (19)
Импантированный ЭКС, n (%)	3 (7)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	16 (38)
Стенозы сонных артерий >50%, n (%)	9 (21)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	9 (21)
Перенесенная инфекция COVID-19, n (%)	10 (24)
Хроническая болезнь почек 2–3 стадии, n (%)	15 (36)

Данные представлены в виде n (%) или Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль); ТИАК – транскатетерная имплантация аортального клапана, ЭКС – электрокардиостимулятор, COVID-19 – новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-COV-2

Результаты

Ишемическая болезнь сердца присутствовала у 20 (48%) прооперированных больных, 12 (29%) пациентов перенесли стентирование коронарных артерий, фибрилляция предсердий была в анамнезе у 8 (19%), сахарный диабет 2 типа – у 16 (38%) больных. Одной пациентке, перенесшей ранее хирургическое протезирование АК биологическим протезом, была выполнена операция по методу «клапан-в-клапан». У 26 (62%) больных исходно имелся 3 ФК ХСН, у 13 (31%) – 2 ФК, у 3 пациентов (7%) – 1 ФК. Большинство больных (88%) имели сохраненную систолическую функцию, только у 5 больных отмечалось выраженное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Наличие посткапиллярной легочной гипертензии, определяемой как систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в покое более 35 мм рт. ст., отмечалось у 26 (62%) пациентов. Массивный кальциноз АК 3–4 степени по данным мультиспиральной компьютерной томографии высокого разрешения отмечался у 17 (40%) пациентов. Исходные клинико-демографические характеристики больных представлены в таблице 1.

Госпитальная и 30-дневная летальность после операции отсутствовала. В исследованной группе за период наблюдения до 30 суток не было как случаев смерти, связанной с операцией, так и смерти от всех причин; коронарной обструкции; инфаркта миокарда; острого почечного повреждения. На 2-е сутки после операции у одной пациентки произошло нарушение мозгового кровообра-

щения по типу малого инсульта в валике мозолистого тела с исчезновением неврологического дефицита к моменту выписки. В одном случае после ТИАК был диагностирован дефект левой ОБА, по поводу чего дополнительно выполнили шовную пластику с полным восстановлением адекватного кровотока. Еще у одной пациентки развилась пульсирующая гематома в месте пункции общей ОБА, которую удалось устранить путем наложения давящей повязки. Средний объем интраоперационной кровопотери составил $116,3 \pm 50,7$ (min-max 20–300) мл, гемотрансфузия не потребовалась ни одному пациенту. Характеристики выполненных вмешательств представлены в таблице 2.

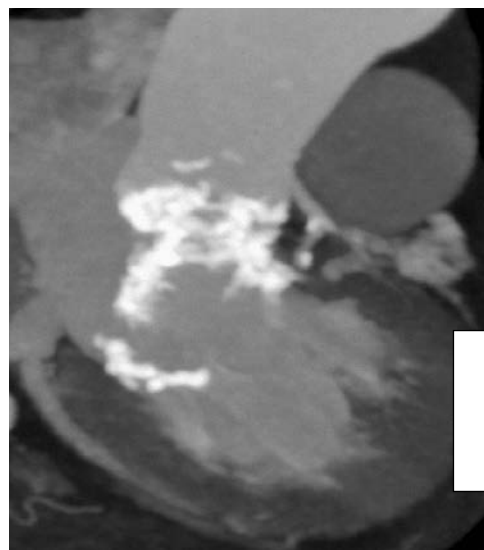
У 3 (7%) пациентов после ТИАК возник «новый» пароксизм фибрилляции предсердий, купированный медикаментозно. Полная блокада левой ножки пучка Гиса в послеоперационном периоде отмечалась у 12 (29%) пациентов, причем в одном случае нарушение проводимости имело транзиторный характер. Развитие «новой» блокады левой ножки пучка Гиса оказалось не связано с исходным кальцинозом АК 3–4-й степени ($p > 0,05$). К моменту выписки у 5 (12%) пациентов на ЭКГ сохранялась асимптомная атриовентрикулярная блокада 1-й степени. У 2 (4,8%) больных с атриовентрикулярной блокадой 3-й степени, сохраняющейся более 5 суток после ТИАК, имелась необходимость в постоянной ЭКС на госпитальном этапе. Длительность наблюдения в отделении реанимации не превышала 24 часов. Средняя продолжительность послеоперационного нахождения в стационаре после перевода из отделения реанимации составила в среднем 6 суток (min-max 5–12).

В 13 (31%) случаях по данным ангиографии и интраоперационной ЧпЭхоКГ отмечалось неполное раскрытие биопротеза, сопровождающееся парапротезной АР, по поводу чего выполняли постдилатацию протеза с положительным эффектом.

У одной пациентки 77 лет с кальцинозом 4-й степени (рис. 3) использовали неоднократное раздувание баллона после ТИАК, однако при контрольной ЭхоКГ на 2-е сутки после операции сохранялась АР 3-й степени за счет парапротезной фистулы. Учитывая исходно сниженную ФВЛЖ (37%) и высокую легочную гипертензию (СДЛА 85 мм рт. ст.), нарастание митральной недостаточности и венозного полнокровия легких, было принято решение выполнить эндоваскулярное закрытие фистулы.

Протокол операции. Под эндотрахеальным наркозом выполнен доступ к левой ОБА, установлен интродьюсер 12F. Пункция правой поверхностной бедренной артерии, установлен диагностический катетер 6F. Системная гепаринизация. Через интродьюсер в левой ОБА проведен жесткий проводник с диагностическим катетером через парапротезную фистулу протеза АК в левый желудочек,

Рисунок 3. Мультиспиральная компьютерная томография сердца, фронтальный срез



Хорошо виден кальциноз аортального, митрального клапанов.

Таблица 2. Характеристики выполненных оперативных вмешательств (n=42)

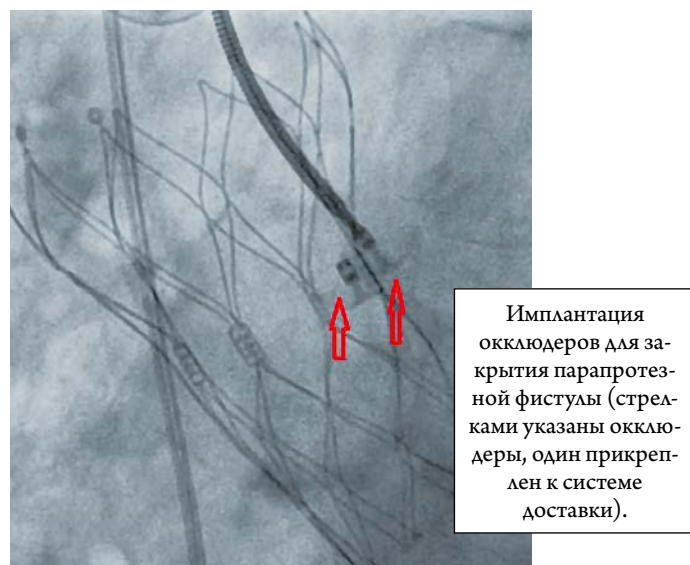
Показатель	Значение
Размер протеза, мм	23, n (%) 9 (21)
	25, n (%) 11 (26)
	27, n (%) 10 (24)
	29, n (%) 12 (29)
Длительность операции, мин	90 (80;110)
Время флуороскопии, мин	21 (19;24)
Объем контрастного препарата, мл	154 (200;240)
Лучевая нагрузка, mGy	1250 (1100;1844)
Использование чреспищеводной ЭхоКГ, n (%)	41 (98)
Использование баллонной преддилатации, n (%)	42 (100)
Использование баллонной постдилатации, n (%)	13 (31)
Длительность ИВЛ, мин	193 (160;226)
Потребность в имплантации 2 клапана, n (%)	1 (2)
Эндоваскулярное закрытие парапротезной фистулы, n (%)	1 (2)

Данные представлены в виде n (%) или Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль); ЭхоКГ – эхокардиография, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

далее заведена система доставки 9F. В парапротезную фистулу имплантированы 2 окклюдера Occlutech™ (рис. 4). По данным ЭхоКГ окклюдер в позиции фистулы, остаточная АР минимальна (рис. 5). После извлечения проводников, катетеров, интродьюсеров выполнен гемостаз с послойным ушиванием раны.

На момент выписки остаточная парапротезная АР выше 2-й степени у всех пациентов отсутствовала. В целом доля больных с АР 2-й степени после операции значительно снизилась: 24% и 9,5% до и после ТИАК соответственно ($p = 0,025$). Статистически значимой связи между исходным кальцинозом АК 3–4-й степени и остаточной АР выше следовой не обнаружено ($p = 0,75$).

Рисунок 4. Интраоперационная флюороскопия



Значимых различий в величине ФВЛЖ, СДЛА до и после операций не было. Наличие исходно сниженной ФВЛЖ (менее 50%) оказалось фактором риска сохранения легочной гипертензии через 30 сут. после ТИАК (отношение шансов 12,4 (95% доверительный интервал: 1,2–126,2; $p=0,026$), взаимосвязи между парапротезной АР более 1-й степени и сохранением повышенного СДЛА обнаружено не было.

Показатели максимального и среднего градиентов давления на АК у всех пациентов после ТИАК значительно снизились, а площадь устья аорты, напротив, значительно увеличилась по сравнению с дооперационными данными

Таблица 3. Сравнение эхокардиографических показателей до и после операции

Показатель	До операции (n=42)	После операции (n=42)	p-value
ФВЛЖ, %	61,5±9,2	62,6±8,0	0,26
ГДм, мм рт.ст.	88,9±27,8	20,0±7,0	<0,001
ГДс, мм рт.ст.	56,14±21,2	11,2±4,0	<0,001
Эффективная площадь отверстия АК, см ²	0,67±0,2	1,9±0,3	<0,001
СДЛА, мм рт.ст.	39,7±13,3	38,9±10,9	0,31
АР 2 степени, n (%)	10 (24)	4 (9,5)	0,025

Данные представлены в виде n (%) или $M \pm SD$; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ГДм – максимальный систолический градиент, ГДс – средний систолический градиент, АК – аортальный клапан, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, АР – аортальная регургитация.

(табл. 3). При сравнении протезов различного диаметра методом однофакторного дисперсионного анализа между группами статистически значимо различался как максимальный ($p=0,043$), так и средний систолический градиент ($p=0,038$). При апостериорном анализе значимые различия по ГДм выявлены для размеров протеза 23 и 29 мм ($p=0,001$), по ГДс – для протезов 23 и 27 мм ($p=0,004$) и 23 и 29 мм ($p=0,0007$) (таблица 4).

У одной пациентки (2%) с имплантированным протезом размером 25 мм обнаружено умеренное пациент-протезное несоответствие (средний градиент на протезе 24 мм рт. ст.) без клинических проявлений.

Рисунок 5. Интраоперационная чреспищеводная эхокардиография

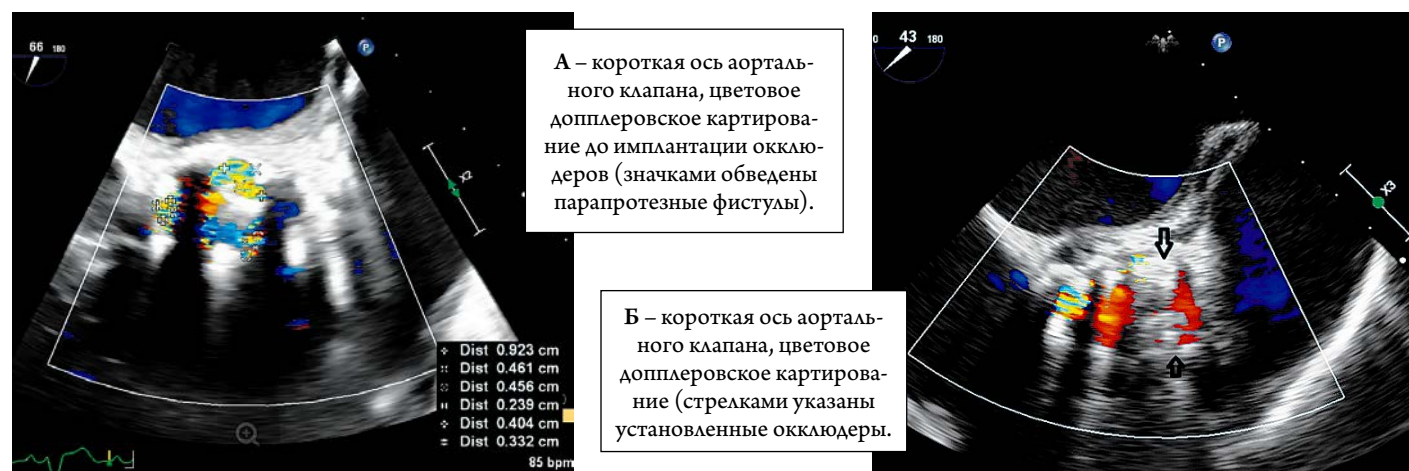


Таблица 4. Показатели остаточных систолических градиентов на протезах различного диаметра

Показатель	23 мм, (n=9)	25 мм, (n=10)	27 мм, (n=10)	29 мм, (n=12)	p-value
ГДм, мм рт. ст.	23,6±3,3	22,5±10,2	18,6±5,0	16,0±5,4	<0,001#
ГДс, мм рт. ст.	13,0±1,5	12,6±5,9	9,8±2,6	9,0±2,9	<0,001#, <0,05*

Данные представлены в виде $M \pm SD$, # – для протезов 23 мм и 29 мм,

* – для протезов 23 и 27 мм; ГДм – максимальный систолический градиент, ГДс – средний систолический градиент.

У одной больной непосредственно после имплантации произошла миграция протеза в аорту, что потребовало имплантации второго самораскрывающегося клапана (рис. 6).

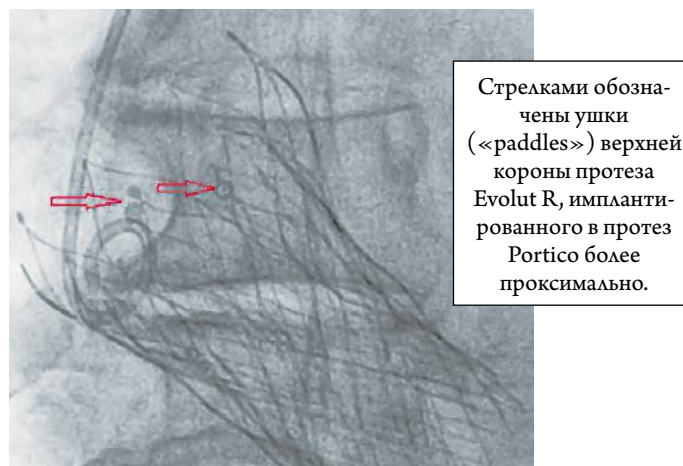
У всех пациентов в конце периода наблюдения в стационаре наблюдался значительный регресс клинических проявлений АС с уменьшением ФК ХСН до 2 и менее у большинства больных (медиана ФК 3 (2;3) и 2 (1;2) и после ТИАК соответственно, $p < 0,001$). Доля больных с 3 ФК ХСН после ТИАК снизилась с 62 до 7% ($p < 0,001$).

При анализе динамики азотовыделительной функции почек до и после ТИАК выявлено небольшое, но статистически значимое снижение концентрации сывороточного креатинина с $83,3 \pm 22,9$ до $79,4 \pm 18,4$ мкмоль/л ($p = 0,028$) и увеличение скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ с $67,4 \pm 17,1$ до $71,2 \pm 16,8$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,018$). Доля больных с хронической болезнью почек 3б стадии сократилась с 14 до 7%, однако различие оказалось статистически незначимым ($p = 0,564$).

Обсуждение

Непосредственные результаты первой в России серии транскатетерной имплантации биопротеза Portico™ демонстрируют хороший профиль клинической эффективности и безопасности его использования у пациентов с кальцинированным аортальным стенозом. Сходные результаты получены в исследовании PORTICO IDE в которое включили 750 пациентов (средний возраст 83 года, 53% – женщины), рандомизированных на две группы: Portico™ ($n = 381$) и другие транскатетерные клапаны ($n = 369$). Дизайн исследования предусматривал оценку безопасности и эффективности ТИАК с использованием Portico™ с позиций non-inferiority. Смертность от всех причин через 30 дней составила 3,5% против 1,9% ($p = 0,2$), частота послеоперационного инсульта 1,6% против 1,1% ($p = 0,55$), большие сосудистые осложнения отмечены у 9,6% против 6,3% пациентов ($p = 0,1$) в группах Portico™ и других транскатетерных клапанов (CoreValve и Sapien 3) соответственно. По комбинированной первичной конечной точке (смертность от всех причин или инсульт в течение 12 мес.) группы значимо не различались (14,9% для Portico™ против 13,4% для других клапанов ($p = 0,006$ for non-inferiority) [5]. В нерандомизированном проспективном многоцентровом исследовании Möllmann H. et al., в которое были включены 222 пациента (средний возраст $83 \pm 4,6$ лет, 74,3% – женщины, средний риск STS 5,8%). 30-дневная смертность от всех причин составила 3,6%, частота инсульта – 3,2%, большие сосудистые осложнения возникли у 7,2% пациентов. Потребность в постоянном ЭКС составила 13,5%, умеренная парапротезная регургитация наблюдалась у 5,7% пациентов, при отсутствии тяжелой регургитации у всех

Рисунок 6. Интраоперационная флюороскопия



Стрелками обозначены ушки («paddles») верхней короны протеза Evolut R, имплантированного в протез Portico более проксимально.

больных. Улучшение ФК по NYHA, как минимум, на один отмечено у 78,5% больных [6].

Полученные нами данные также демонстрируют значимое улучшение ФК сердечной недостаточности после ТИАК. Увеличение скорости клубочковой фильтрации косвенно может указывать на улучшение органной перфузии в целом [7, 8].

Известно, что наличие выраженного кальциноза АК у пациентов ТИАК является фактором риска развития парапротезной недостаточности различной степени вследствие неполного раскрытия металлического каркаса с формированием параклапанных фистул [9, 10]. По данным Kumar S. et al., радиальная сила клапана Portico™ в 2 раза меньше, чем у CoreValve™ [11], что увеличивает вероятность неполной аппозиции каркаса к фиброзному кольцу АК с формированием парапротезной фистулы [12]. Однако в нашем наблюдении частота значимых парапротезных фистул оказалась незначительной.

Добиться оптимизации гемодинамического результата имплантации можно путем выполнения постдилатации протеза баллоном с субноминальным диаметром (20–25 мм). В нашей клинике выполнено более 600 имплантаций самораскрывающихся биопротезов CoreValve™/Evolut R™ и Acurate neo™, в связи с чем накоплен значительный опыт выполнения баллонной постдилатации с целью уменьшения парапротезной регургитации. Например, при имплантации биопротеза Accurate Neo™ мы применяли баллонную постдилатацию в 55% случаев [13]. В случае использования клапана Portico™ частота применения постдилатации биопротеза составила лишь 31% (таблица 2). Указанные различия могут быть обусловлены тем, что, учитывая меньшую радиальную силу клапана Portico™, среди отобранных для имплантации нового протеза пациентов было меньше больных с массивным кальцинозом АК 3–4-й степени. Последнее обстоятельство, вероятно, также может быть объяснением крайне низкой потребности имплантации ЭКС в нашем

исследовании (4,8%), поскольку кальциноз АК и подклапанных структур является значимым фактором риска развития нарушений атриовентрикулярной проводимости [14]. С другой стороны, нельзя отрицать возможный вклад меньшей жесткости каркаса клапана в снижение частоты развития поперечной блокады.

Ввиду высокой распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции больных с тяжелым АС (48% пациентов в нашем исследовании) актуальным является сохранение беспрепятственного доступа к коронарным артериям после ТИАК. Особенности конструкции данного протеза (широкие ячейки каркаса) облегчают выполнение коронарной ангиопластики, позволяя при необходимости использовать направляющий катетер 15F. Хотя в исследованной группе не было необходимости в экстренной реваскуляризации миокарда после или во время ТИАК, у 21% (9 пациентов) перед имплантацией имелись некорригированные стенозы 1 или более коронарных артерий, что может потребовать чрескожного вмешательства в дальнейшем.

К ограничениям исследования относятся небольшое число пациентов и отсутствие отдаленных результатов,

оценка которых и сравнение с другими типам самораскрывающихся биопротезов АК планируются в дальнейшем.

Заключение

Непосредственные результаты одноцентрового проспективного исследования транскатетерной имплантации нового транскатетерного самораскрывающегося клапана Portico™ продемонстрировали удовлетворительные гемодинамические показатели, эффективность и безопасность процедуры. Относительно низкая радиальная сила каркаса может положительно сказываться на снижении частоты имплантации постоянного кардиостимулятора после ТИАК. В силу хорошей аппозиции каркаса к структурам нативного АК и возможности выполнения баллонной постдилатации данный протез позволяет добиться оптимального гемодинамического результата даже у пациентов с выраженным кальцинозом.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 03.11.21

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kolegaev A.S., Komlev A.E., Lepilin P.M. Novel devices for transcatheter aortic valve implantation. Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery. 2021;14(1):32–9. [Russian: Колераев А.С., Комлев А.Е., Лепилин П.М. Новые устройства для транскатетерной имплантации аортального клапана. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(1):32–9]. DOI: 10.17116/kardio20211401132
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Gentile F et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2021;77(4):e25–197. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.018
- Fontana GP, Bedogni F, Groh M, Smith D, Chehab BM, Garrett HE et al. Safety Profile of an Intra-Annular Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve and Next-Generation Low-Profile Delivery System. JACC: Cardiovascular Interventions. 2020;13(21):2467–78. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.06.041
- Kappetein AP, Head SJ, Génereux P, Piazza N, van Mieghem NM, Blackstone EH et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: The Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013;145(1):6–23. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.09.002
- Makkar RR, Cheng W, Waksman R, Satler LF, Chakravarty T, Groh M et al. Self-expanding intra-annular versus commercially available transcatheter heart valves in high and extreme risk patients with severe aortic stenosis (PORTICO IDE): a randomised, controlled, non-inferiority trial. The Lancet. 2020;396(10252):669–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31358-1
- Möhlmann H, Linke A, Holzhey DM, Walther T, Manoharan G, Schäfer U et al. Implantation and 30-Day Follow-Up on All 4 Valve Sizes Within the Portico Transcatheter Aortic Bioprosthetic Family. JACC: Cardiovascular Interventions. 2017;10(15):1538–47. DOI: 10.1016/j.jcin.2017.05.021
- Beohar N, Doshi D, Hourani V, Jensen H, Kodali S, Zhang F et al. Association of Transcatheter Aortic Valve Replacement With 30-Day Renal Function and 1-Year Outcomes Among Patients Presenting With Compromised Baseline Renal Function: Experience From the PARTNER 1 Trial and Registry. JAMA Cardiology. 2017;2(7):742–9. DOI: 10.1001/jamacardio.2017.1220
- Lemes da Silva MV, Nunes Filho ACB, Rosa VEE, Caixeta A, Lemos Neto PA, Ribeiro HB et al. Improvement of renal function after transcatheter aortic valve replacement in patients with chronic kidney disease. PLOS ONE. 2021;16(5):e0251066. DOI: 10.1371/journal.pone.0251066
- John D, Buellfeld L, Yuecel S, Mueller R, Latsios G, Beucher H et al. Correlation of Device Landing Zone Calcification and Acute Procedural Success in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantations With the Self-Expanding CoreValve Prosthesis. JACC: Cardiovascular Interventions. 2010;3(2):233–43. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.11.015
- Di Martino LFM, Vletter WB, Ren B, Schultz C, Van Mieghem NM, Solomon OI et al. Prediction of paravalvular leakage after transcatheter aortic valve implantation. The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2015;31(7):1461–8. DOI: 10.1007/s10554-015-0703-1
- Kumar S, Moseman B, Vietmeier K. Abstract 16952: Stent Geometry and Radial Force Comparison of Portico vs CoreValve. Circulation. 2014;130(Suppl 2):A16952. DOI: 10.1161/circ.130.suppl_2.16952
- Regazzoli D, Chiarito M, Cannata F, Pagnesi M, Miura M, Ziviello F et al. Transcatheter Self-Expandable Valve Implantation for Aortic Stenosis in Small Aortic Annuli. JACC: Cardiovascular Interventions. 2020;13(2):196–206. DOI: 10.1016/j.jcin.2019.08.041
- Imaev T.E., Komlev A.E., Lepilin P.M., Kolegaev A.S., Salichkin D.V., Kuchin I.V. et al. First experience of transcatheter implantation of new-generation self-expanding bioprosthesis Acurate neo. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(8):59–64. [Russian: Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Лепилин П.М., Колераев А.С., Саличкин Д.В., Кучин И.В. и др. Первый опыт транскатетерной имплантации самораскрывающегося биопротеза нового поколения Acurate Neo. Российский кардиологический журнал. 2019;24(8):59–64]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-59-64
- Maeno Y, Abramowitz Y, Kawamori H, Kazuno Y, Kubo S, Takahashi N et al. A Highly Predictive Risk Model for Pacemaker Implantation After TAVR. JACC: Cardiovascular Imaging. 2017;10(10):1139–47. DOI: 10.1016/j.jcmg.2016.11.020

Osman Pirhan¹, Abdülcélil Sait Ertuğrul¹, Cennet Yıldız¹, Dilay Karabulut¹,
Bahar Pehlivan², Hamide Piskinpasa², Sema Ciftci Dogansen², Meral Mert²

¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital,
University of Health Sciences, Department of Cardiology, Istanbul, Turkey

² Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism, Istanbul, Turkey

ASSESSMENT OF RIGHT VENTRICULAR FUNCTIONS IN ACROMEGALY: COMPARISON OF ACTIVE DISEASE WITH REMISSION

<i>Aim</i>	Cardiac involvement in acromegaly is defined as acromegalic cardiomyopathy, an insidious and chronic disease. Previous research on acromegalic cardiomyopathy was largely focused on morphological and functional assessment of the left heart. Since the literature data regarding right heart function in acromegalic patients are limited, we aimed to evaluate the structure and function of the right heart in such patients.
<i>Material and Methods</i>	We included 43 adult participants as the acromegaly group and 42 individuals as the control group. All patients underwent echocardiographic evaluation. The results were compared between acromegaly and control groups and between active and controlled acromegaly groups.
<i>Results</i>	The acromegaly group had increased interventricular septum thickness, right ventricular (RV) free wall thickness, right atrium (RA) minor diameter, RV basal and longitudinal diameters, RV end-diastolic and end-systolic areas, E/E' ratio, isovolumetric relaxation time, and RV ejection time. The E/A ratio and E' velocity were reduced. GH and IGF-1 were positively correlated with RV longitudinal diameter, indexed RA minor-axis dimension, and indexed RV end-diastolic area. Patients with active acromegaly had increased RV index of myocardial performance (RVIMP) and isovolumetric contraction time and shortened RV ejection time compared to patients in remission. A RVIMP value of 0.435 predicted active acromegaly with a sensitivity and specificity of 0.83 and 0.64, respectively (p=0.002).
<i>Conclusions</i>	Increases in the size and diameters of the right heart chambers along with RV free wall thickness may be attributed to acromegalic cardiomyopathy. RVIMP, isovolumetric contraction time, and ejection time are parameters that can be used in the evaluation of active acromegaly disease.
<i>Keywords</i>	Acromegaly; right heart, function
<i>For citations</i>	Osman Pirhan, Abdülcélil Sait Ertuğrul, Cennet Yıldız, Dilay Karabulut, Bahar Pehlivan, Hamide Piskinpasa et al. Assessment of right ventricular functions in acromegaly: comparison of active disease with remission. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):52–58. [Russian: Осман Пирхан, Абдулселил Сайд Эртугрул, Дженнет Йылдыз, Дилай Карабулут, Бахар Пехливан, Хамид Пискинпаса и др. Оценка функции правого желудочка при акромегалии: сравнение активной стадии заболевания и ремиссии. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):52–58].
<i>Corresponding Author</i>	Cennet Yıldız. E-mail: cennet_yildiz@live.com

Introduction

Acromegaly is a chronic, multisystemic disease characterized by subtle and slow progression. The prevalence and incidence of acromegaly, a relatively rare disease, varies from 28 to 137 cases per million population in different races and from 2 to 11 cases per million population in different populations [1]. The fundamental disorder in patients with acromegaly is an abnormal increase in serum concentrations of growth hormone (GH), mostly secreted from the adenoma of the pituitary gland, and insulin-like growth factor (IGF-1). Long-term exposure to high GH/IGF-1 concentrations leads to impairment of the cardiovascular system. This condition is defined as acromegalic cardiomyopathy, and it is an important cause of mortality and morbidity in acromegalic patients [2]. Moreover, if cardiovascular disease is present at the time

of diagnosis, the mortality rate can reach up to 100% within the following 15 yrs [2]. Morbidity and mortality rates are higher in patients with active acromegaly, in which high serum hormone concentrations have not been controlled by surgery or medical treatment, than in the general population [3]. Although the incidence of hypertension, valvular heart disease, and arrhythmia increases in patients with acromegaly, acromegalic cardiomyopathy is typically manifested as biventricular hypertrophy, myocardial fibrosis, and diastolic dysfunction [4].

In the early stages of the cardiac involvement associated with acromegaly, a hyperdynamic circulatory condition is evident with increased cardiac contractility and output. Biventricular concentric hypertrophy and diastolic dysfunction develop over time in untreated cases. In the last stage of acromegalic cardiomyopathy, systolic function

becomes impaired, and patients in the terminal stage of acromegalic cardiomyopathy experience congestive heart failure and its complications [5]. Abnormalities, such as left ventricular (LV) hypertrophy and diastolic dysfunction that occur at an early stage of acromegalic cardiomyopathy can be restored by inhibition of the GH/IGF-1 axis [6]. Therefore, early recognition of acromegalic cardiomyopathy and initiation of treatment are paramount in preventing complications and reducing mortality [2].

The right ventricle (RV), which develops embryologically from the bulbus cordis, differs from the left ventricle owing to its thinner wall thickness and crescent-shaped structure [7]. Moreover, the cardiomyocytes of the RV are approximately 15% smaller than those of the left ventricle. The RV contains 30% more collagen, but its compliance is greater than that of the left ventricle [8]. In addition, the RV differs from the left ventricle by its greater longitudinal systolic contraction in its response to increased preload/afterload [9].

Although many studies have described derangements of the left heart structure and function in acromegalic cardiomyopathy, the effect of the disease on the right heart has not been adequately elucidated. Thus, we investigated the effect of acromegaly on the structure and functions of the right heart.

Material and Methods

Study Population

This cross-sectional, case-control study involved 85 participants that were divided into an acromegaly group of 43 acromegalic patients and a control group of 42 subjects with normal serum IGF-1 and GH. Patients with atrial fibrillation, arrhythmias, moderate/severe valvular disease, heart failure, ischemic heart disease, thyroid dysfunction, and renal and/or hepatic insufficiency were excluded from the study. Acromegaly was diagnosed according to published guidelines [10], presence of the typical clinical and radiological characteristics, and nonsuppressed serum GH and high serum IGF-1 among patients treated in the department of endocrinology in our institution. The control group was consisted of healthy participants who were matched to acromegalic patients in terms of age, sex, and comorbidities.

Body mass index (BMI) was calculated as body weight (kg) divided by height (m)². Body surface area (BSA) was estimated with Mosteller's formula [11]. At the final visit, acromegaly disease activity was assessed in accordance with the Acromegaly Consensus Group guidelines [12]. Blood pressure of all patients was measured at least 15 min before echocardiographic examination. Glomerular filtration rate (GFR) and hemoglobin values obtained at the patients' last hospital visits were extracted from the hospital's registration

system. If the patients had random age adjusted GH value higher than 1 ng/ml or higher than 0.4 ng/ml after an oral glucose tolerance test (OGTT), they were identified as having active acromegaly disease. Likewise, if they had age adjusted GH value less than 1 ng/ml or less than 0.4 ng/ml after OGTT, they were considered in remission.

IGF-1 concentrations were assessed using a solid-phase, enzyme-labeled chemiluminescence immunoassay that had intra- and inter-coefficients of variation (CV) of 3.1% and 6.6%, respectively (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics). GH concentrations were measured by using a two-step chemiluminescence immunoassay that had intra- and inter-assay CV of 3.7% and 6.2%, respectively (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics). The system had sensitivity of 0.01 g/l. IGF-1 concentrations were adjusted according to the upper limit of the reference interval (ULR). If the patient had a IGF-1 to ULR ratio less than one, the patient was considered as having a normal IGF-1 value.

Echocardiographic Examination

All echocardiographic examinations were carried out by two cardiologists who were blinded to the patients' clinical status. All patients underwent echocardiographic examinations with a Vivid 9 device using a sector transducer of 3.2 MHz (GE Medical systems, Horten, Norway). Echocardiographic assessments were in compliance with current guidelines [13].

The modified Simpson's method was used to assess LV ejection fraction. LV volumes were quantified from apical four- and two-chamber views. Left atrial and LV linear internal measurements and septal, posterior wall measurements were performed in the parasternal long-axis view using M-mode echocardiography. Right atrium (RA) internal sizes were delineated from the apical four-chamber view. Longitudinal and transverse dimensions of the RV and right ventricular end-diastolic and end-systolic areas were measured from a RV-focused 4 chamber apical view. The RV fractional area change (FAC) was estimated from the formula: $100 \times \text{end systolic area (ESA)} / \text{end diastolic area (EDA)}$. The right ventricular free wall (RVFW) thickness was measured just below the tricuspid annulus at end-diastole. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was assessed by M-mode echocardiography, which measures the longitudinal excursion of the tricuspid annulus between end-diastole and peak-systole. Tricuspid annular tissue and lateral wall velocities were obtained from RV-focused apical view by using pulsed-wave Doppler. Isovolumetric contraction time (IVCT), ejection time (ET), and isovolumetric relaxation time (IVRT) intervals were measured. The RV index of myocardial performance (RIMP) was estimated from $\text{IVCT} + \text{IVRT} / \text{ET}$. Peak velocity of the tricuspid regurgitant jet was used to estimate

Table 1. Comparisons of demographic and clinical data between the two groups

Variable	Acromegaly Group	Control Group	p
Age (yrs)	46.5±13.1	49.8±12.9	0.244
Sex			
Female	31 (72.1%)	28 (66.7%)	0.587
Male	12 (27.9%)	14 (33.3%)	
CAD	2 (4.7%)	2 (4.8%)	1.000
Hypertension	13 (30.2%)	6 (14.3%)	0.078
Diabetes mellitus	9 (20.9%)	11 (26.2%)	0.568
BMI (kg/m ²)	29.1±4.3	29.0±9.5	0.318
BSA (m ²)	1.91±0.23	1.83±0.20	0.106
SBP (mmHg)	122.2±18.8	122.3±16.8	0.948
DBP (mmHg)	83.3±11.2	80.3±10.6	0.599
GFR (ml/min)	107.2±21.9	93.1±20.6	0.802
Hemoglobin (g/dl)	12.8±1.5	13.7±1.1	0.137
Growth Hormone (ng/ml)	2.69±3.82	1.33±2.50	<0.001
IGF-1 (ULN)	1.02±0.58	0.53±0.13	<0.001

Data are number (percentage) or mean±standard deviation. BMI, body mass index; BSA, body surface area; CAD, coronary artery disease; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; GFR, glomerular filtration rate; IGF-1, insulin-like growth factor-1; ULN, upper limit of normal.

peak pulmonary artery pressure (PAP), taking into account the RA pressure. The diastolic functions of RV were evaluated on the basis of the following parameters: 1) tricuspid lateral annulus tissue Doppler early diastolic velocity' (E', cm/s); 2) ratio of tricuspid E-wave velocity to tricuspid E' velocity (E/E'); 3) ratio of tricuspid E-wave velocity to tricuspid A-wave velocity (E/A). At the beginning of the study, the inter- (4%) and intra-observer variabilities (2%) were tested in a sample group of 8 patients in the acromegaly and in 8 patients in the control group).

The local ethics committee approved the study (protocol number 2020/106, dated 16/03/2020), and the study was performed in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. All subjects gave written informed consent to participate.

Statistical Analysis

The data were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, version 23). Categorical variables were expressed as number and percentage, and numerical variables were expressed as mean±standard deviation. The normality of the distribution of quantitative variables was evaluated with the Kolmogorov–Smirnov test. Two independent groups were compared with the Student t test for parametric variables or with the Mann–Whitney U test for nonparametric variables. Categorical variables were compared using the Pearson chi-square test. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to evaluate RIMP values for predicting active acromegaly.

Correlations of echocardiographic parameters with hormone levels were examined with Spearman correlation analysis. Variables with two-tail p-values <0.05 were considered statistically significant.

Results

Forty-three patients (50.6%) diagnosed with acromegaly constituted the "Acromegaly group" and 42 patients (49.4%) with normal serum GH and IGF-1 levels constituted the "control group". Clinical variables of the groups are depicted in Table 1. Average age of all the participants included in the study was 48.1±13 yrs (range, 23–76 yrs). Of the subjects, 59 (69.4%) were women, 4 (4.7%) had coronary artery disease, 19 (22.4%) had hypertension, and 20 (23.5%) had diabetes mellitus. The two groups did not differ with respect to the demographic and clinical variables. Mean GH value was 2.02±3.29 ng/ml (range, 0.05–22.00 ng/ml), and mean IGF-1 was 0.78±0.49 ULN (range, 0.28–2.67 ULN) for all the study participants. Both the GH

Table 2. Comparison of acromegaly and control groups

Variable	Acromegaly Group	Control Group	P
LVEF (%)	60.3±2.5	61.0±4.3	0.081
LVEDD (mm)	47.7±4.5	46.5±4.1	0.419
IVS (mm)	12.0±1.2	9.5±1.2	<0.001
PW (mm)	11.2±1.0	9.1±1.0	<0.001
LA AP (mm)	39.1±3.5	33.5±4.3	<0.001
RVFW (mm)	8.1±2.1	4.3±1.2	<0.001
RA minor-axis dimension (mm/m ²)	20.6±2.7	17.5±3.7	<0.001
RV BD (mm)	38.2±5.3	34.5±5.8	0.003
RV LD (mm)	6.2±0.9	5.3±0.7	<0.001
RV EDA indexed to BSA (cm ² /m ²)	9.8±1.9	8.1±1.5	<0.001
RV ESA indexed to BSA (cm ² /m ²)	5.3±1.2	4.6±0.8	<0.014
RV FAC (%)	45.4±6.5	44.1±4.5	0.824
TAPSE (mm)	22.3±2.1	22.7±2.9	0.836
Peak PAP (mmHg)	28.8±6.4	27.0±4.6	0.549
E/A	0.68±0.12	1.36±0.47	<0.001
E/Lat (cm/s)	5.6±1.4	8.1±1.6	<0.001
E/E'	10.7±3.3	4.4±0.9	<0.001
RV ET (msec)	308.8±29.2	278.2±34.7	<0.001
RV IVCT (msec)	63.4±20.5	62.3±12.2	0.857
RV IVRT (msec)	83.3±19.0	62.0±12.2	<0.001
RIMP	0.47±0.10	0.45±0.09	0.276

Data are mean±standard deviation LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LA AP, left atrial anteroposterior diameter; IVS, interventricular septum; LA, left atrium; RVFW, right ventricle free wall; RA, right atrium; BSA, body surface area; RV, right ventricle; BD, basal diameter; LD, longitudinal diameter; FAC, fractional area change; EDA, end-diastolic area; ESA, end-systolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; PAP, pulmonary artery pressure; RV ET, right ventricular ejection time; RV IVCT, right ventricular isovolumetric contraction time; RV IVRT, right ventricular isovolumetric relaxation time; RIMP, right ventricular index of myocardial performance.

and IGF-1 concentrations were higher in the acromegalic patients compared to the control subjects (2.69 ± 3.82 ng/ml vs. 1.33 ± 2.50 ng/ml, $p < 0.001$ and 1.02 ± 0.58 ULN vs. 0.53 ± 0.13 ULN, $p < 0.001$, respectively).

A comparison of the groups' echocardiography variables is shown in Table 2. Interventricular septum (IVS) thickness, posterior wall (PW) thickness, LA anteroposterior diameter, RA minor-axis dimension indexed to BSA, RV basal diameter, RV longitudinal diameter, RVFW thickness, RV EDA indexed to BSA, RV ESA indexed to BSA, E/E' ratio, RV ET, and RV IVRT were significantly higher, E/A ratio, E velocity were significantly lower in the patients of the acromegaly group. No significant differences in the other variables were found.

GH was correlated positively with RV IVCT, RV IVRT, RV longitudinal diameter, peak PAP, RIMP, RV fractional area change, indexed RA minor-axis dimension, and indexed RV EDA. GH correlated negatively with the E/A ratio. IGF-1 was correlated positively with IVS, PW, LA, RA diameter, indexed RV minor-axis dimension, RV basal diameter, RV free wall thickness, RV ET, RV IVRT, RV longitudinal diameter, E/E' ratio, indexed RA minor axis dimension, indexed RV EDA, indexed RV ESA indexed to BSA. IGF-1 was correlated negatively with RV ejection fraction and E/A ratio. Tables 4 and 5 show correlations of echocardiographic variables with GH and IGF-1, respectively.

Among the patients with acromegaly group, 18 (41.8%) had active acromegaly, and 25 (58.2%) had controlled acromegaly. Comparisons between the active and controlled acromegaly groups are shown in Table 3. In the active acromegaly group, the mean GH was 4.78 ± 5.14 ng/ml, whereas in the controlled acromegaly group, this value was 1.18 ± 1.11 ng/ml ($p < 0.001$). The IGF-1 concentrations in the active acromegaly group were significantly higher than those in the controlled acromegaly group (1.54 ± 0.56 ULN vs. 0.67 ± 0.24 ULN, $p < 0.001$). RV IVCT and RIMP values were significantly higher in the active acromegaly group, whereas RV ET was significantly higher in the controlled acromegaly group. ROC curve analysis showed that a RIMP value of 0.435 predicted active disease with a sensitivity and specificity of 0.83 and 0.64, respectively (AUC: 0.776, $p = 0.002$, 95% CI: 0.628–0.924; Figure 1).

Discussion

In this study, patients with acromegaly had increased right heart chambers without obvious signs of clinical heart failure, whereas patients with active disease had considerable deterioration of parameters reflecting right ventricular function, including RIMP, ET and IVCT.

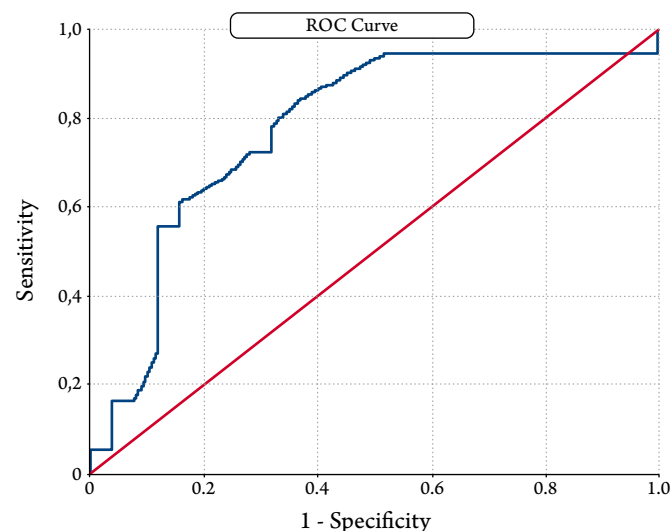
Bones, cartilages, and soft tissues in the entire body that are exposed to excessively high GH/IGF-1 concentrations over a long period respond by proliferating. Biventricular

Table 3. Comparison of active and controlled acromegaly groups

Variable	Active acromegaly	Controlled acromegaly	P
Heart Rate (bpm)	79.20 ± 15.97	75.5 ± 15.37	0.355
GH (ng/ml)	4.78 ± 5.14	1.18 ± 1.11	< 0.001
IGF-1 (ULN)	1.54 ± 0.56	0.67 ± 0.24	< 0.001
LVEF (%)	60.2 ± 3.1	60.4 ± 2.0	0.923
LVEDD (mm)	47.3 ± 4.9	48.0 ± 4.2	0.474
IVS (mm)	12.3 ± 1.3	11.7 ± 1.1	0.113
PW (mm)	11.4 ± 1.0	11.0 ± 1.0	0.319
LA AP (mm)	39.9 ± 3.9	38.5 ± 3.2	0.428
RA minor-axis dimension (mm/m ²)	21.2 ± 3.0	20.3 ± 2.6	0.423
RV BD (mm)	38.7 ± 5.2	37.8 ± 5.5	0.523
RV LD (mm)	6.3 ± 0.7	6.1 ± 0.9	0.498
RVFW (mm)	9.4 ± 1.6	7.1 ± 1.2	0.693
RV EDA (cm ² /m ²)	19.5 ± 5.4	17.8 ± 3.8	0.596
RV ESA (cm ² /m ²)	5.5 ± 1.3	5.1 ± 1.2	0.560
RV FAC (%)	24.7 ± 5.1	23.9 ± 4.6	0.785
TAPSE	22.4 ± 2.3	22.2 ± 1.9	0.835
Peak PAP (mmHg)	31.8 ± 5.3	26.1 ± 6.3	0.114
E/A	0.64 ± 0.13	0.70 ± 0.11	0.102
E'med. (cm/s)	5.3 ± 1.3	5.8 ± 1.3	0.247
E/E'	10.6 ± 3.6	10.8 ± 3.1	0.825
RV ET (msec)	295.6 ± 29.3	318.4 ± 25.6	0.02
RV IVCT (msec)	70.8 ± 17.8	58.0 ± 21.0	0.02
RV IVRT (msec)	87.1 ± 24.0	80.6 ± 14.3	0.554
RIMP	0.53 ± 0.10	0.43 ± 0.09	0.002

Data are mean $\pm$ standard deviation LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LA AP, left atrial anteroposterior diameter; IVS, interventricular septum; LA, left atrium; RVFW, right ventricle free wall; RA, right atrium; BSA, body surface area; RV, right ventricle; BD, basal diameter; LD, longitudinal diameter; FAC, fractional area change; EDA, end-diastolic area; ESA, end-systolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; PAP, pulmonary artery pressure; RV ET, right ventricular ejection time; RV IVCT, right ventricular isovolumetric contraction time; RV IVRT, right ventricular isovolumetric relaxation time; RIMP, right ventricular index of myocardial performance.

Figure 1. ROC curve analysis of RIMP for prediction of active disease



Diagonal segments are produced by ties.

Table 4. Correlations of GH with echocardiographic variables

Variables	r	p
RV IVCT	0.298**	0.006
RV IVRT	0.284**	0.009
RV LD	0.215*	0.048
Peak PAB	0.542**	0.005
RIMP	0.392**	<0.001
E/A	-0.349**	0.001
RV FAC	0.226*	0.041
RA minor-axis dimension	0.249*	0.033
RV EDA	0.419**	<0.001

Data are mean±standard deviation LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LAAP, left atrial anteroposterior diameter; IVS, interventricular septum; LA, left atrium; RVFW, right ventricle free wall; RA, right atrium; BSA, body surface area; RV, right ventricle; BD, basal diameter; LD, longitudinal diameter; FAC, fractional area change; EDA, end-diastolic area; ESA, end-systolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; PAP, pulmonary artery pressure; RV ET, right ventricular ejection time; RV IVCT, right ventricular isovolumetric contraction time; RV IVRT, right ventricular isovolumetric relaxation time; RIMP, right ventricular index of myocardial performance.

Table 5. Correlatiao of IGF-1 with echocardiographic variables

Variable	r	p
IVS	0.348**	0.001
PW	0.345**	0.001
LA	0.332**	0.002
RVEF	-0.338**	0.002
RA minor-axis dimension	0.450**	0.000
RV BD	0.232*	0.044
RVFW	0.452**	<0.001
RVET	0.228*	0.037
RV IVRT	0.230*	0.035
RVLD	0.528**	<0.001
E/E' ratio	0.465**	<0.001
E/A ratio	-0.450**	<0.001
RA minor axis dimension	0.312**	0.007
RV EDA	0.440**	<0.001
RV ESA	0.385**	<0.001

Data are mean±standard deviation LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LAAP, left atrial anteroposterior diameter; IVS, interventricular septum; LA, left atrium; RVFW, right ventricle free wall; RA, right atrium; BSA, body surface area; RV, right ventricle; BD, basal diameter; LD, longitudinal diameter; FAC, fractional area change; EDA, end-diastolic area; ESA, end-systolic area; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion; PAP, pulmonary artery pressure; RV ET, right ventricular ejection time; RV IVCT, right ventricular isovolumetric contraction time; RV IVRT, right ventricular isovolumetric relaxation time; RIMP, right ventricular index of myocardial performance.

concentric hypertrophy is characteristic of acromegalic cardiomyopathy and occurs in the early stage of the disease. In the Italian population, Colao et al. found that the most frequent cardiac involvement in patients with acromegaly was biventricular concentric hypertrophy [2]. In the recent, systematic review of Yang et al., the incidence of LV hypertrophy in patients with acromegaly ranged from 10.8% to 78.9% (mean, 41.9%) [14]. In a small-sample study, Fazio et al. reported increased RVFW thickness in patients with acromegaly [15]. Moreover, Guo et al. showed that male acromegalic patients had a significant increase in RVFW thickness as compared to their female counterparts [16]. In the current study, we found a significant increase in IVS thickness, LV PW, and RVFW in patients with acromegaly, agreeing with the results of prior studies. Furthermore, we found positive, although weak, correlations between IGF-1 concentrations and both PW and IVS thickness.

In the present study, LA anteroposterior diameter, RA minor-axis dimension, and RV basal and longitudinal diameters, EDA, and ESA were increased in acromegalic patients in contrast to control subjects, without impaired FAC and TAPSE. Increased RV longitudinal diameter, RA minor-axis dimension indexed to BSA, and RV EDA indexed to BSA were associated with increase in GH and IGF-1 concentrations. Similar to our results, Guo et al. reported that the RV longitudinal dimension increased in patients with acromegaly as compared to controls [17]. Another recently published study showed a statistically insignificant increase in RVED in patients with acromegaly [18]. Kormányos et al. performed a RA-focused study in acromegaly patients and demonstrated significant increases in RA volume in acromegaly patients as compared with healthy counterparts [19]. Especially in the early stages of acromegaly, peripheral resistance and afterload decrease, whereas cardiac output increases, leading to a hyperkinetic circulation [20]. The RV becomes dilated and hypertrophied in response to the hyperkinetic state, but usually tolerates this condition better than the pressure load [21]. In a echocardiographic study of right heart function in athletes, Pagourelis et al. found significant increases in RV EDA and diameter as compared to the control group, especially in endurance athletes with volume overload [22].

Previous studies reported impaired LV and RV diastolic filling in acromegaly patients without systolic dysfunction [23, 24]. Similarly, in the current study, we found significantly lower E/A ratio, E' velocity, and increased E/E' ratio in acromegaly patients as compared to controls. As a consequence of increased wall thickness, decreased ventricular wall elasticity, and interstitial remodeling, patients with acromegaly usually develop moderate diastolic dysfunction. Diastolic dysfunction observed at an early stage

of acromegaly cardiomyopathy can be improved with treatment, but whether the disease is active or under control does not affect the response to treatment [24].

RIMP is a useful, noninvasive, and reproducible parameter for evaluating systolic and diastolic RV function. Previous studies showed the prognostic importance of RIMP in various diseases [25]. In the present study, RIMP was slightly higher in acromegalic patients than in healthy controls, but this difference did not reach statistical significance. However, we also determined that the patients with active acromegaly had significantly higher RIMP compared to those with controlled acromegaly. Bruch et al. evaluated LV performance in patients with acromegaly and found that the LV myocardial performance index was significantly higher in that group of patients compared to patients with controlled acromegaly [26]. In addition, we found that the RV IVRT and RV ET values were prolonged in the acromegaly group as compared with the non-acromegaly group. Baykan et al. also reported a significant increase in the LV IVRT value using tissue Doppler imaging in patients with acromegaly [27]. Hemodynamically, the presence of a significant prolongation of IVRT indicates RV diastolic dysfunction, while prolonged ET reflects increased RV afterload. Moreover, we found a significant prolongation in IVCT of the patients with active acromegaly compared to that of patients with controlled acromegaly. A prolonged IVCT may be an indicator of impaired contractile function in patients with active acromegaly. In a study in which LV functions were evaluated with tissue Doppler echocardiography, Galderisi et al. found a significant increase in the LV IVCT value of patients with active acromegaly [28].

Our study has some limitations. First, although it is the most widely used tool for evaluating the structure

and function of the right heart, echocardiography is not the gold standard for such evaluations. Studies using cardiac magnetic resonance imaging and hemodynamic catheterization are needed to support our findings. Second, echocardiographic evaluation is more difficult in patients with acromegaly because they have:

- 1) a narrow intercostal space because of bone remodeling and rib thickening;
- 2) higher BMIs;
- 3) thicker skin, which reduces echocardiographic image clarity.

Finally, we did not know the exact duration of acromegaly in our patients, so we could not distinguish between early-, mid-, and late-stage acromegalic cardiomyopathy.

Conclusions

Increases in the size and diameters of the right heart chambers along with RV free wall thickness may be attributed to acromegalic cardiomyopathy. In addition, a deterioration in RV diastolic function was noted. RVIMP, isovolumetric contraction time, and ejection time were parameters that can be used in the evaluation of active acromegaly disease. RIMP value was higher in the patients with active acromegaly than in the patients with controlled acromegaly. To the best of our knowledge, our study is the first to evaluate right heart function by using advanced echocardiographic methods in patients with acromegaly. However, our findings must be supported by studies with a larger number of patients evaluated using cardiac magnetic resonance imaging and hemodynamic catheters in addition to echocardiography.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 19/04/22

REFERENCES

1. Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JAH, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary*. 2017;20(1):4–9. DOI: 10.1007/s11102-016-0754-x
2. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management. *Endocrine Reviews*. 2004;25(1):102–52. DOI: 10.1210/er.2002-0022
3. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *United Kingdom Acromegaly Study Group. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83(8):2730–4. DOI: 10.1210/jcem.83.8.5007
4. Kasuki L, Rocha P da S, Lambach EB, Gadelha MR. Determinants of morbidities and mortality in acromegaly. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020;63(6):630–7. DOI: 10.20945/2359-3997000000193
5. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical Cardiology*. 2018;41(3):419–25. DOI: 10.1002/clc.22867
6. Hradec J, Kral J, Janota T, Krsek M, Hana V, Marek J et al. Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog). *The American Journal of Cardiology*. 1999;83(10):1506–9. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)00135-6
7. Abdulla R, Blew GA, Holterman MJ. Cardiovascular Embryology. *Pediatric Cardiology*. 2004;25(3):191–200. DOI: 10.1007/s00246-003-0585-1
8. Ashley LM. A determination of the diameters of ventricular myocardial fibers in man and other mammals. *American Journal of Anatomy*. 1945;77(3):325–63. DOI: 10.1002/aja.1000770303
9. Brown SB, Raina A, Katz D, Szerlip M, Wiegers SE, Forfia PR. Longitudinal Shortening Accounts for the Majority of Right Ventricular Contraction and Improves After Pulmonary Vasodilator Therapy in Normal Subjects and Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2011;140(1):27–33. DOI: 10.1378/chest.10-1136
10. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(11):3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700
11. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *The New England Journal of Medicine*. 1987;317(17):1098. DOI: 10.1056/NEJM198710223171717

12. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(7):3141–8. DOI: 10.1210/jc.2009-2670
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
14. Yang H, Tan H, Huang H, Li J. Advances in Research on the Cardiovascular Complications of Acromegaly. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:640999. DOI: 10.3389/fonc.2021.640999
15. Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, Merola B, Colao AM, Biondi B et al. Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *European Heart Journal*. 1993;14(1):26–33. DOI: 10.1093/eurheartj/14.1.26
16. Guo X, Cao J, Liu P, Cao Y, Li X, Gao L et al. Cardiac Abnormalities in Acromegaly Patients: A Cardiac Magnetic Resonance Study. *International Journal of Endocrinology*. 2020;2020:1–10. DOI: 10.1155/2020/2018464
17. Guo X, Gao L, Zhang S, Li Y, Wu Y, Fang L et al. Cardiovascular System Changes and Related Risk Factors in Acromegaly Patients: A Case-Control Study. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015:57364. DOI: 10.1155/2015/573643
18. Uzieblo-Życzkowska B, Jurek A, Witek P, Zieliński G, Gielerak G, Krzesiński P. Left Heart Dysfunction in Acromegaly Revealed by Novel Echocardiographic Methods. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11:418. DOI: 10.3389/fendo.2020.00418
19. Kormányos Á, Kalapos A, Domsik P, Gyenes N, Ambrus N, Valkusz Z et al. The right atrium in acromegaly – a three-dimensional speckle-tracking echocardiographic analysis from the MAGYAR-Path Study. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2020;10(3):646–56. DOI: 10.21037/qims.2020.02.05
20. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bonè F et al. Cardiovascular Effects of Short-Term Growth Hormone Hypersecretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(1):179–82. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6313
21. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(12):1463–82. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.076
22. Pagourelias ED, Kouidi E, Efthimiadis GK, Deligiannis A, Geleris P, Vassilikos V. Right Atrial and Ventricular Adaptations to Training in Male Caucasian Athletes: An Echocardiographic Study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(11):1344–52. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.019
23. Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(9):2777–81. DOI: 10.1210/jcem.82.9.4257
24. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart: Heart and GH/IGF-I axis. *Clinical Endocrinology*. 2001;54(2):137–54. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01218.x
25. Nunes M do CP, Rocha MOC, Ribeiro ALP, Colosimo EA, Rezende RA, Carmo GAA et al. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2008;127(3):372–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.06.012
26. Bruch C, Herrmann B, Schmermund A, Bartel T, Mann K, Erbel R. Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. *American Heart Journal*. 2002;144(3):538–43. DOI: 10.1067/mhj.2002.123572
27. Baykan M, Erem C, Gedikli Ö, Hacıhasanoğlu A, Erdoğan T, Koçak M et al. Assessment of the Tei Index by Tissue Doppler Imaging in Patients with Acromegaly: Serum Growth Hormone Level Is Associated with the Tei Index. *Echocardiography*. 2008;25(4):374–80. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00615.x
28. Galderisi M, Vitale G, Bianco A, Pivonello R, Lombardi G, Divitis O de et al. Pulsed tissue Doppler identifies subclinical myocardial biventricular dysfunction in active acromegaly. *Clinical Endocrinology*. 2006;64(4):390–7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02475.x

Muhammet Raşit Sayın¹, Ahmet Özderya¹, Ali Hakan Konuş²,
Murat Gökhan Yerlikaya¹, Mehmet Ali Maz¹, Ömer Faruk Çırakoğlu¹, Gülay Uzun¹, Faruk Kara¹

¹ University of Health Sciences Trabzon Ahi Evren Thoracic and Cardiovascular Surgery
Training and Research Hospital, Department of Cardiology, Trabzon, Turkey

² Bingöl State Hospital, Department of Cardiology, Bingöl, Turkey

THE USE OF SYSTEMIC IMMUNE-INFLAMMATION INDEX TO PREDICT NEW ONSET ATRIAL FIBRILLATION IN THE CONTEXT OF ACUTE CORONARY SYNDROME

<i>Aim</i>	The objectives of this study were to determine the relationship between the systemic immune-inflammation index (SII) and new onset atrial fibrillation (NOAF) in patients with acute coronary syndrome (ACS), and to assess the use of this relation, if any, to predict NOAF in the context of ACS
<i>Material and Methods</i>	A total of 622 patients diagnosed with ACS and followed up between September 2019 and September 2021 were included in this study. 35 (5.6%) of these patients, suffering from NOAF, were designated as the patient group, and the remaining 577 (94.4%) patients were designated as the control group. SII was calculated with the formula [(platelet count x neutrophil count)/lymphocyte count] in all patients.
<i>Results</i>	SII was significantly increased in the NOAF group [1641 (778–4506) vs. 660 (54–2835); $p < 0.001$. The multivariable logistic regression analysis revealed that SII [OR: 1.002, 95%CI: 1.001–1.002, $p < 0.001$] is one of the independent predictors for NOAF, in addition to age ($p = 0.003$) and left atrium size ($p = 0.005$).
<i>Conclusion</i>	The SII index is an independent predictor of NOAF in ACS patients. This index can be used as an easily accessible value in the clinic. Assessment of risk factors for NOAF may permit early treatment and close follow-up of patients with poor prognosis who may develop AF.
<i>Keywords</i>	Acute coronary syndromes; atrial fibrillation; systemic immune-inflammation index
<i>For citations</i>	Muhammet Raşit Sayın, Ahmet Özderya, Ali Hakan Konuş, Murat Gökhan Yerlikaya, Mehmet Ali Maz, Ömer Faruk Çırakoğlu et al. The use of systemic immune-inflammation index to predict new onset atrial fibrillation in the context of acute coronary syndrome. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):59–64. [Russian: Мухаммет Рашит Сайын, Ахмет Оздерья, Али Хакан Конуш, Мурат Гекхан Ерликая, Мехмет Али Маз, Омер Фарук Чиракоглу и др. Использование системного иммуновоспалительного индекса для прогнозирования впервые возникшей фибрилляции предсердий при остром коронарном синдроме. <i>Кардиология</i> . 2022;62(8):59–64].
<i>Corresponding author</i>	Dr.Ahmet Özderya. E-mail: ahmetozderya@gmail.com

Introduction

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of world-wide mortality [1]. A significant portion of the mortality associated with CVD is attributed to acute coronary syndrome (ACS) [2], and atrial fibrillation (AF) is a common complication observed in ACS [3]. Despite that ACS, as a primary disease, is a cause of mortality and morbidity, coexistence of ACS and AF worsens the prognosis and increases major adverse events, including death [4]. As is the case with all CVDs, inflammation plays a major role in the pathogenesis of AF [5]. Various studies have demonstrated that the development of new onset atrial fibrillation (NOAF) following ACS was predicted by advanced age, high C-reactive protein (CRP), high N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP), D-dimer concentrations, coronary flow disorders, and impaired cardiac function [3, 6, 7].

The systemic immune-inflammation index (SII) is calculated using neutrophil, platelet, and lymphocyte counts. SII has been used to evaluate the prognosis and response to treatment in cases of many malignancies, such as urinary system cancers, glioblastoma, and hepatocellular carcinoma [8–10]. Recently, SII has been used also in clinical prediction and evaluation of prognosis in CVDs, such as coronary artery disease and carotid artery disease [11, 12].

In this study, considering the role of inflammation in atrial fibrillation, we investigated the relationship of SII, an inflammation index, with NOAF in ACS patients.

Material and methods

Research Design and the Study Population

This study was carried out as a single-center, cross-sectional, retrospective study. A total of 955 patients with a diagnosis of ACS and admission to the coronary intensive

care unit between September 2019 and September 2021 were evaluated for inclusion in the study. Exclusion criteria were cardiogenic shock, pulmonary edema, active infection, malignancies, history of AF, or history of hematological or chronic inflammatory diseases. Consequentially, 622 patients were included in the study, and the demographic data of these patients were recorded. All patients were followed with in-hospital continuous ECG monitoring for at least 48 hr, and a 12-lead ECG was obtained twice daily during the hospital stay. Additionally, when patients had symptoms suggesting arrhythmia, such as palpitations or dyspnea, the rhythm was checked with a 12-lead ECG. The patients were divided into two groups in terms of NOAF development. The study protocol was approved by the local ethics committee in accordance with the Declaration of Helsinki and good clinical practices.

Laboratory and Echocardiographic Assessment

Complete blood count (CBC), kidney function, lipid panel, glucose, CRP, albumin, and high-sensitivity troponin-I concentrations were measured during admission to the coronary intensive care unit. CBC variables were automatically measured using the Mindray BC-5800 automated hematology analyzer (Mindray Medical Electronics Co. Shenzhen, China). All patient data were obtained from the hospital database. An echocardiographic examination was performed with the Philips IE33 system (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA). Left ventricular (LV) ejection fraction (LVEF) was calculated using the Simpson's method. Mitral early filling inflow (E-wave), obtained using Doppler echocardiography, and the E'-wave, obtained from the mitral lateral annulus using tissue Doppler imaging (TDI), were recorded. The left atrium (LA) was measured from the apical parasternal long-axis view. All echocardiograms were obtained and interpreted by two experienced cardiologists blinded to the patients' enrollment in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE) [13].

Calculation of Systemic Immune-Inflammation Index, Syntax Score and CHA₂DS₂-VASc Score

The SII was calculated using the formula: $SII = \frac{(\text{platelet count} \times \text{neutrophil count})}{\text{lymphocyte count}}$. SII was calculated from the CBC measured at coronary care unit.

The SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) scores (SS) were calculated, as described in the literature [14], by two experienced operators blinded to other parameters using the SXscore online calculator. The CHA₂DS₂-VASc Score (C, congestive heart failure 1 point; H, hypertension history: 1 point; A₂, age ≥ 75 : 2 point; D, diabetes history: 1 point;

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study population

Parameters	NOAF Group, n=35	Control Group, n=587	P
Age (yrs)	69.14 $\pm$ 12.26	62.55 $\pm$ 12.28	0.002 ^a
Sex (F/M) (n/%)	12/23	140/447	0.163 ^b
BMI (kg/m ²)	33.2 (22.04–40.6)	29.06 (16.49–46.57)	0.005 ^c
STEMI	30 (86)	208 (35)	<0.001 ^b
Hypertension	30 (86)	317 (54)	<0.001 ^b
Diabetes Mellitus	13 (37)	142 (24)	0.085 ^b
Hyperlipidemia	15 (43)	167 (28)	0.069 ^b
Smoking	25 (71)	359 (61)	0.225 ^b
Discharge time (days)	4 (3–6)	4 (2–6)	0.150 ^c
Hemoglobin (g/dl)	13.1 (8.6–16.3)	14 (6.3–18.4)	<0.001 ^c
WBC ($\times 10^9$ /l)	11.9 (5.34–22.25)	9.2 (4.07–22)	0.001 ^c
RDW (%)	14.1 (12.1–16.7)	13.4 (11.1–19.6)	0.116 ^c
PLT ($\times 10^9$ /l)	225 (97–374)	219 (96–702)	0.468 ^c
Lymphocyte	1.22 (0.31–2.50)	2.03 (0.45–14.4)	<0.001 ^c
Neutrophil	9.7 (4.22–19.82)	6.1 (1.69–19)	<0.001 ^c
MPV (fl)	9.02 $\pm$ 1.05	8.61 $\pm$ 0.99	0.053 ^a
Creatinine (mg/dl)	1 (0.43–3.41)	0.9 (0.32–6.87)	0.020 ^c
Glucose (mg/dl)	118 (94–394)	114 (70–471)	0.558 ^c
CRP (mg/l)	1.5 (0.2–30)	1.81 (0.1–25.46)	0.852 ^c
Albumin (mg/dl)	3.83 (2.25–5.14)	4.2 (2.31–6.33)	<0.001 ^c
LDL-C (mg/dl)	144 (64–292)	137 (41–288)	0.353 ^c
HDL-C (mg/dl)	39.5 (18–63)	41 (20–288)	0.224 ^c
Total Cholesterol (mg/dl)	167.5 (116–323)	199 (43–444)	0.020 ^c
Triglyceride (mg/dl)	116 (45–472)	120 (0.87–824)	0.836 ^c
Hs-Troponin I (ng/l)	20.36 (0.38–129.87)	8 (0.05–425.09)	0.094 ^c

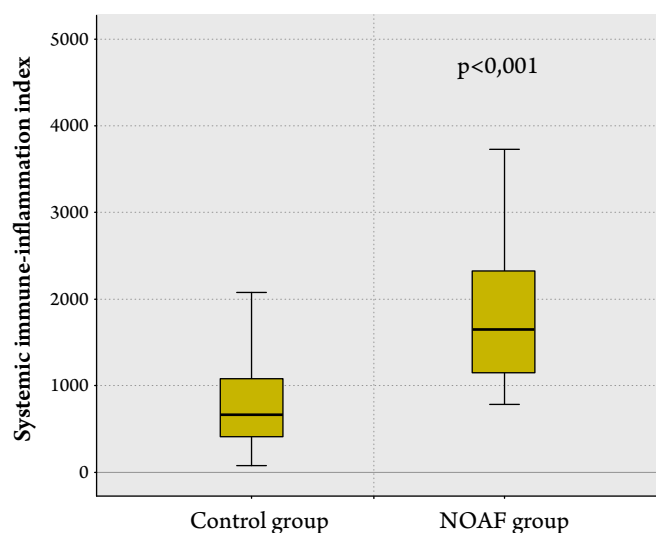
Data are mean $\pm$ SD, median (minimum – maximum), or as number (percentage). ^aIndependent t test. ^bChi-square test. ^cMann–Whitney U test. ACS, acute coronary syndrome; BMI, body mass index; CRP, C reactive protein; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; hs-Troponin I, high-sensitivity troponin I; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; MPV, mean platelet volume; PLT, platelet; RDW, red cell distribution width; STEMI, ST elevation myocardial infarction; WBC, white blood cell.

Table 2. Comparison of the echocardiographic and index data

Parameters	NOAF Group, n=35	Control Group, n=587	P
LV-EF (%)	45 (25–70)	58 (20–75)	<0.001 ^a
E/E'	16 (10.6–21.40)	11.6 (0.09–45.5)	<0.001 ^a
LA size (mm)	37 (32.9–43.7)	33 (20.3–53)	<0.001 ^a
SYNTAX score	20.5 (4–34)	11 (0–38.5)	<0.001 ^a
CHA ₂ DS ₂ -VASc	5 (2–7)	1 (1–2)	<0.001 ^a
NLR	7.16 (2.43–34.16)	2.84 (0.25–16.33)	<0.001 ^a
SII	1641 (778–4506)	660 (54–2835)	<0.001 ^a

Data are median (minimum – maximum). ^aMann–Whitney U test. AF, atrial fibrillation; E, peak early mitral filling velocity; E', early diastolic myocardial velocity; LV-EF, left ventricular ejection fraction; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; SII, systemic immune-inflammation index.

Figure 1. SII was increased in NOAF patients compared to control patients

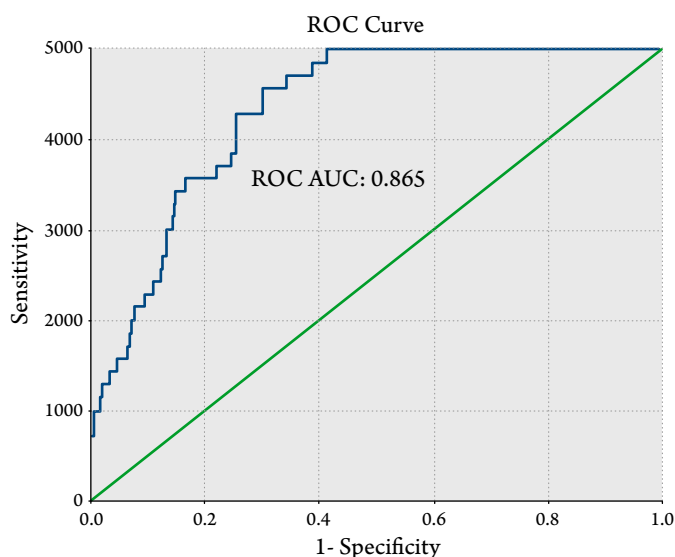


S2, stroke/TIA/thromboembolism history: 2 point; V, vascular disease history: 1 point; A, age 65–75: 1 point; Sc, female gender: 1 point) is calculated by questioning during the anamnesis.

Statistical Analysis

SPSS 20.0 for Windows (Statistical Package for the Social Sciences version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, US) software package was used for statistical analysis. Kolmogorov-Smirnov tests were used to analyze the parametric and non-parametric distributions of the data. Independent sample t-tests were used to compare groups of parametrically

Figure 2. Receiver operating characteristic curve of SII to predict NOAF. The area under the curve was 0.865 (0.821–0.908), $p < 0.001$



State Variable: New onset atrial fibrillation. Test Variable: Systemic immune-inflammation index. The optimal cutoff level of SII was 1 093 with 75.3% specificity and 74.3% sensitivity.

distributed variables, and Mann–Whitney U tests were used to compare groups of the non-parametrically distributed variables. Categorical variables were compared using the chi-squared test. Parametric, continuous variables are expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD), whereas non-parametric variables are expressed as median (minimum–maximum) values. Categorical variables are expressed as numbers and percentages. In order to evaluate the correlation between NOAF and SII, if the parameters are normally distributed, Pearson correlation was used; if not, Spearman correlation analysis was used. Multivariable logistic regression analysis was performed to identify the parameters that predict NOAF. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the cut-off values of SII that could be used to predict NOAF. Probability (p) values of < 0.05 were deemed to indicate statistical significance.

Results

A total of 622 patients were included in this study. NOAF was detected in 35 (5.6%) of the patients (12 female and 23 male, mean age 69.1 ± 12.3 yrs). These patients were identified as the patient group. 587 patients (140 female and 447 male, mean age 62.6 ± 12.3 yrs) who did not develop AF were identified as the control group. The demographic characteristics and blood data of both groups are shown in Table 1. The following variables differed significantly between the two groups: age, body mass index (BMI), type of acute coronary syndrome, hypertension (HT), hemoglobin (Hb), white blood cells (WBC), lymphocytes, neutrophils, creatine, albumin, and total cholesterol. Echocardiographic and index findings are shown in Table 2. SII mean and standard deviations of all patients were calculated as 902 ± 657 . The following variables differed significantly between the two groups: LV-EF, the ratio between early mitral inflow velocity and mitral annular early diastolic velocity (E/E'), LA size, SS, and a score computed from the following factors: presence of congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 yrs, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack (TIA), vascular disease, age 65 to 74 yrs, and gender (CHA₂DS₂-VASc). SII values differed significantly as shown in Figure 1 [NOAF 1641 (778–4506) vs Control 660 (54–2835)] ($p < 0.001$). The other variables did not differ significantly between the groups.

The correlation between NOAF and SII was determined using Spearman's rank correlation (correlation coefficient, 0.622; $p < 0.001$). In Model A, the multivariable regression analysis revealed that age (Odds Ratio (OR) 1.085, 95% Confidence Interval (CI) 1.029–1.144, $p = 0.003$), LA (OR 1.155, 95% CI 1.045–1.278, $p = 0.005$), and SII (OR 1.002, 95% CI 1.001–1.002, $p < 0.001$) were independent predictors for NOAF (Table 3). In model B, the multivariable

Table 3. Multivariable analysis showing the association between variables and NOAF

Parameters	Model A				Model B			
	OR	95%CI		p	OR	95%CI		p
		Lower	Upper			Lower	Upper	
Age	1.085	1.029	1.144	0.003	1.092	1.033	1.154	0.002
Gender	0.634	0.157	2.560	0.522	0.844	0.184	3.866	0.827
BMI	1.076	0.966	1.199	0.183	1.095	0.977	1.227	0.120
HT	1.171	0.275	4.992	0.831	0.724	0.157	3.342	0.679
Smoking	1.252	0.0278	5.647	0.770	0.973	0.217	4.375	0.972
HB	1.271	0.911	1.774	0.158	1.168	0.816	1.672	0.395
Glucose	0.992	0.976	1.007	0.297	0.991	0.975	1.008	0.301
Creatinin	1.258	0.337	4.703	0.733	1.4618	0.401	6.531	0.499
Albumin	0.724	0.246	2.126	0.556	0.858	0.272	2.703	0.793
LDL-C	0.998	0.985	1.012	0.800	1.000	0.985	1.014	0.956
LV-EF	0.951	0.906	0.998	0.041	0.973	0.922	1.026	0.311
E/E'	1.042	0.950	1.143	0.387	1.022	0.925	1.129	0.666
LA	1.155	1.045	1.278	0.005	1.122	1.009	1.247	0.034
SS	–	–	–	–	1.116	1.031	1.208	0.006
SII	1.002	1.001	1.002	<0.001	1.002	1.001	1.002	<0.001

BMI, body mass index; E, peak early mitral filling velocity; E', early diastolic myocardial velocity; HB, hemoglobin; HT, hypertension; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; LV-EF, left ventricular ejection fraction; SII, systemic immune-inflammation index; SS, SYNTAX score.

Table 4. Results of ROC curve analysis

Risk Factor	AUC (95%)	Cutoff	p	Sensitivity (%)	Specificity (%)
SII	0.865 (0.821–0.908)	1093	<0.001	74.3	75.3
SS	0.781 (0.699–0.864)	15.25	<0.001	71.4	72.6
CHA ₂ DS ₂ -VASc	0.777 (0.671–0.884)	3.5	<0.001	70.8	69.5
NLR	0.857 (0.810–0.904)	5.63	<0.001	80	79.6

Sensitivity and specificity by the optimized cutoff points for detecting NOAF. AUC, area under the ROC curve; NLR, neutrophil to lymphocyte ratio; SII, systemic immune-inflammation index; SS, SYNTAX score.

regression analysis, age (OR 1.092, 95%CI 1.033–1.154, $p=0.002$), LA (OR 1.122, 95%CI 1.009–1.247, $p=0.034$), SS (OR 1.116, 95%CI 1.031–1.208, $p=0.006$), and SII (OR 1.002, 95%CI 1.001–1.002, $p<0.001$) were independent predictors for NOAF (Table 3).

ROC curve analysis revealed the SII cut-off value of 1093, with a sensitivity of 74.3% and a specificity of 75.3%, which can be used to predict NOAF area under curve (AUC) of 0.865, 95%CI: 0.821–0.908, $p<0.001$, Figure 2]. ROC curve analysis of SS and CHA₂DS₂-VASc are presented in Table 4 ($p<0.001$).

Subgroup analysis of the non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI) group revealed significantly higher SII values in those with NOAF ($p<0.001$). The results of the ROC curve analysis taking only the non-STEMI group into consideration revealed an SII cut-off value of 1416 found with a sensitivity of 100% and a specificity of 94.2%, which can be used to predict NOAF (AUC 0.977, $p<0.001$).

Discussion

In this study, the relationship between NOAF and SII in patients with ACS was investigated. The results revealed that the patients who developed AF had higher SII values. In parallel, high SII values were found to be an independent predictor of the development of AF in ACS patients.

Inflammation plays an important role in the pathophysiology of ACS [15]. Accordingly, the inflammatory parameters and indices are likely to increase during ACS, which explains why the ACS patients in this study had higher SII values as compared to healthy individuals. On the other hand, the results indicated that the difference between the inflammatory parameters of the ACS patients and healthy individuals were even more significant when another inflammatory event, such as atrial fibrillation, was present. As a matter of fact, in 2021 Cırakoglu et al. [12] reported a relationship between the SII index and carotid intima-media thickness of patients who did not previously have cardiovascular disease and were studied with respect

to the development of carotid artery disease. The mean SII value of the patients included in that study was 624 as compared to 902, the mean SII value of all patients included in this study. The difference between the two results is attributed to the impact of an existing coronary event on inflammatory values. Furthermore, in this study, the mean SII value of the NOAF group was 1641.

In the 2009 article by Schmitt et al., the probability of developing atrial fibrillation after ACS was reported as 6–22%, yet in the same article it was also predicted that this rate would decrease with the transition from the thrombolytic period to the time of percutaneous coronary intervention [7]. On the other hand, in the 2005 CARvedilol Post-infaRct survival COntRolledevaluationN (CAPRICORN) study of McMurray et al., the development of AF was reported to have decreased to 2.3% after ACS [16]. In comparison, in the current study, 35 (5.6%) of the 622 ACS patients developed AF. This ratio is consistent with the respective results reported in the literature.

In 2021, Bağcı et al. concluded that the SII index predicted NOAF in ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients [17]. In comparison, in a study of Gholoobi et al., non-STEMI patients that were closely affected by the inflammatory process were also taken into account in addition to the STEMI patients [18]. Additionally, in the study of Bağcı et al., the cut-off value of the SII index that can be used to predict NOAF was 1228, which is similar to the respective result found in this study.

Furthermore, in the current study, a higher ratio of STEMI patients developed AF. Nevertheless, results of the subgroup analysis, taking only the non-STEMI group into account, revealed a significant relationship between SII and NOAF ($p < 0.001$). The results of the ROC curve analysis taking only the non-STEMI group into consideration revealed an SII cut-off value of 1416, with a sensitivity of 100% and a specificity of 94.2%, which can be used to predict NOAF (AUC 0.977, $p < 0.001$). Therefore, we concluded that SII is a more successful index for predicting AF in the non-STEMI group, regardless of the fact that AF is more common in STEMI patients.

SS has been shown to be associated with AF in a previous study [19]. Similarly, in the current study, SS was found to be an independent predictor of NOAF. Since the relationship between SS and NOAF was strongly demonstrated in the multicenter study of Eren et al. [19], we performed the regression analysis without SS (model A) and with SS (model B) separately in our study; and we demonstrated the importance of SII in predicting NOAF. However, SS has limited use in daily practice as a predictor of NOAF due to the complexity of its calculation. On the other hand, the CHA2DS2-VASc score has been shown to be closely associated with complications of AF [20]. Additionally,

the CHA2DS2-VASc score has been shown to be an independent predictor of NOAF [21]. In our study, the cut-off value of the CHA2DS2-VASc score for predicting NOAF was 3.5 (AUC 0.777, $p < 0.001$) with 70.8% sensitivity and 69.5% specificity.

The study of Raczkowska-Golanko et al. [22] found that the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), a parameter of the SII index, was significantly different between groups of ACS patients with and without NOAF. Many clinical studies have been conducted to determine the predictors of NOAF utilizing many different laboratory parameters and clinical findings [23, 24], some of which were addressed in the 2017 meta-analysis of Weymann et al. of laboratory parameters [25] and in the 2017 meta-analysis of Zeng et al. of echocardiographic parameters [26]. The results of the current study are consistent with the results of these meta-analyses.

The AF co-morbidity in ACS patients has been reported to increase in-hospital and in 1-yr mortality rates [27]. In this context, use of SII values to predict advance AF may allow administering of a more rigorous medical treatment to prevent an increase in mortality rates. Additionally, treatment of AF risk factors and close follow-up of cardiac rhythm would also be pertinent in patients with high SII values.

Limitations of the Study

Apart from the strengths mentioned throughout the text, there were also some limitations to this study. First, according to the procedures of the hospital where this study was performed, patients with unstable angina were treated in the intermediate intensive care unit, so they were not followed up in the coronary intensive care unit. Given that this study was restricted to patients in the coronary intensive care unit, unstable angina patients were not included. Secondly, even though the results of this study demonstrate a relationship between SII and NOAF, as a retrospective cross-sectional study, it reveals the underlying pathophysiological mechanisms only to a limited extent.

Conclusion

The findings of this study indicate that SII could be helpful in predicting the development of NOAF in ACS patients. Predicting the development of AF in advance would provide an opportunity to eliminate associated risk factors and, if necessary, to administer early treatment. Additionally, since the development of AF in ACS patients has been commonly associated with a poor prognosis, close follow-up of patients with high SII values may be recommended.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 08/01/22

REFERENCES

1. Zhang F, Wong C, Chiu Y, Ensor J, Mohamed MO, Peat G et al. Prognostic impact of comorbidity measures on outcomes following acute coronary syndrome: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(10):e14345. DOI: 10.1111/ijcp.14345
2. Kolansky DM. Acute coronary syndromes: morbidity, mortality, and pharmacoeconomic burden. *The American Journal of Managed Care*. 2009;15(2 Suppl):S36-41. PMID: 19355807
3. Niiyama M, Koeda Y, Suzuki M, Shibuya T, Kinuta M, Tosaka K et al. Coronary Flow Disturbance Phenomenon After Percutaneous Coronary Intervention Is Associated with New-Onset Atrial Fibrillation in Patients with Acute Myocardial Infarction. *International Heart Journal*. 2021;62(2):305–11. DOI: 10.1536/ihj.20-560
4. Buchta P, Kalarus Z, Mizia-Stec K, Myrda K, Skrzypek M, Ga'sior M. De novo and pre-existing atrial fibrillation in acute coronary syndromes: impact on prognosis and cardiovascular events in long-term follow-up. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(10):1129–39. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab091
5. Van Wagoner DR. Oxidative Stress and Inflammation in Atrial Fibrillation: Role in Pathogenesis and Potential as a Therapeutic Target. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2008;52(4):306–13. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31817f9398
6. Jin YY, Bai R, Ye M, Ai H, Zeng YJ, Nie SP. Risk factors and prognoses analysis of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019;58(2):133–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.02.010
7. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1038–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579
8. Li X, Gu L, Chen Y, Chong Y, Wang X, Guo P et al. Systemic immune-inflammation index is a promising non-invasive biomarker for predicting the survival of urinary system cancers: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):1827–38. DOI: 10.1080/07853890.2021.1991591
9. Hung MY, Xu P, Coutu BG, Zhang C. The Prognostic Significance of Systemic Immune-Inflammation Index in Patients With Glioblastoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2021;111(3):e591. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1583
10. Huang R, Yue J. Predictive Value of Absolute Lymphocyte Count and Systemic Immune-Inflammation Index in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Anti-PD-1 Therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2021;111(3):e45–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.374
11. Yang Y, Wu C, Hsu P, Chen S, Huang S, Chan WL et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(5):e13230. DOI: 10.1111/eci.13230
12. Çirakoğlu ÖF, Yılmaz AS. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2021;43(6):565–71. DOI: 10.1080/10641963.2021.1916944
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
14. Banning AP, Serruys P, De Maria GL, Ryan N, Walsh S, Gonzalo N et al. Five-year outcomes after state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three-vessel disease: final results of the SYNTEX II study. *European Heart Journal*. 2022;43(13):1307–16. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab703
15. Almuwaqqat Z, Hwan Kim J, Garcia M, Ko Y-A, Moazzami K, Lima B et al. Associations Between Inflammation, Cardiovascular Regenerative Capacity, and Cardiovascular Events: A Cohort Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(11):2814–22. DOI: 10.1161/ATVBAHA.121.316574
16. McMurray JJ, Køber L, Robertson M, Dargie H, Colucci W, Lopez-Sendon J et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(4):525–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.09.076
17. Bağcı A, Aksoy F. Systemic immune-inflammation index predicts new-onset atrial fibrillation after ST elevation myocardial infarction. *Biomarkers in Medicine*. 2021;15(10):731–9. DOI: 10.2217/bmm-2020-0838
18. Gholoobi A, Askari VR, Naghedinia H, Ahmadi M, Vakili V, Baradaran Rahimi V. Colchicine effectively attenuates inflammatory biomarker high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Inflammopharmacology*. 2021;29(5):1379–87. DOI: 10.1007/s10787-021-00865-0
19. Eren H, Omar MB, Kaya Ü, Öcal L, Yilmaz MF, Akkan S. Epicardial adipose tissue may predict new-onset atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2021;22(11):917–23. DOI: 10.2459/JCM.0000000000001254
20. Alshehri AM. Stroke in atrial fibrillation: Review of risk stratification and preventive therapy. *Journal of Family & Community Medicine*. 2019;26(2):92–7. DOI: 10.4103/jfcm.JFCM_99_18
21. Arslan S, Batit S, Kilcarslan O, Dogan O, Yumuk MT, Arslan S et al. Incidence of atrial fibrillation and its effects on long-term follow-up outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2021;25(9):609–16. DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2021.26020
22. Raczowska-Golanko M, Raczak G, Gruchała M, Daniłowicz-Szymanowicz L. Comprehensive Use of Routine Clinical Parameters to Identify Patients at Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(16):3622. DOI: 10.3390/jcm10163622
23. Fu Y, Pan Y, Gao Y, Yang X, Chen M. Predictive value of CHA₂DS₂-VASc score combined with hs-CRP for new-onset atrial fibrillation in elderly patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2021;21(1):175. DOI: 10.1186/s12872-021-01978-8
24. Zhang E-Y, Cui L, Li Z-Y, Liu T, Li G-P. High Killips Class as a Predictor of New-onset Atrial Fibrillation Following Acute Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta-analysis. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(14):1964–8. DOI: 10.4103/0366-6999.160565
25. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Sabashnikov A, Popov A-F, Mirhosseini SJ, Liu T et al. Prediction of New-Onset and Recurrent Atrial Fibrillation by Complete Blood Count Tests: A Comprehensive Systematic Review with Meta-Analysis. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2017;23:179–222. DOI: 10.12659/MSMBR.903320
26. Zeng R-X, Chen M-S, Lian B-T, Liao P-D, Zhang M-Z. Left ventricular ejection fraction and left atrium diameter related to new-onset atrial fibrillation following acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(46):81137–44. DOI: 10.18632/oncotarget.20821
27. Biasco L, Radovanovic D, Moccetti M, Rickli H, Roffi M, Eberli F et al. New-onset or Pre-existing Atrial Fibrillation in Acute Coronary Syndromes: Two Distinct Phenomena With a Similar Prognosis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019;72(5):383–91. DOI: 10.1016/j.rec.2018.03.002

Козлова Е.В., Булкина О.С., Лопухова В.В., Миронов В.М.,
Кушнир В.В., Василенко Е.И., Милько О.В., Карпов Ю.А.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Особенности ведения больной с фибромышечной дисплазией почечных артерий: клинический случай

Фибромышечная дисплазия (ФМД) – редкое заболевание, при котором поражаются артерии среднего и малого калибра. Клинические проявления ФМД зависят от ее локализации. В значительном числе случаев ФМД почечных артерий (ПА) сопровождается артериальной гипертензией. Молодой возраст, особенно у пациентов женского пола, подозрение на диссекцию ПА или инфаркт почки, отсутствие атеросклероза или наличие ФМД в других артериальных бассейнах у этих больных свидетельствуют в пользу ФМД ПА. При инвазивном лечении гемодинамически значимых стенозов предпочтение отдается транслюминальной баллонной ангиопластике (ТБА) почечных артерий. Ввиду исходно измененной сосудистой стенки и неравномерности просвета пораженного сосуда имплантация стентов связана с повышенным риском осложнений и рекомендуется только при развитии осложнений баллонирования. Открытая реконструктивная операция показана при сложной анатомии сужения, повышенном риске эндоваскулярного лечения или после неудачного эндоваскулярного вмешательства. В данной статье представлен клинический случай ведения молодой больной с ФМД почечных артерий, вазоренальной артериальной гипертензией, которой успешно проведена ТБА почечной артерии баллоном с лекарственным покрытием.

Ключевые слова	Фибромышечная дисплазия; стеноз почечных артерий; артериальная гипертензия; транслюминальная баллонная ангиопластика
Для цитирования	Kozlova E.V., Bulkina O.S., Lopukhova V.V., Mironov V.M., Kushnir V.V., Vasilenko E.I. et al. Management of the patient with renal artery fibromuscular dysplasia: clinical case. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(8):65–68. [Russian: Козлова Е.В., Булкина О.С., Лопухова В.В., Миронов В.М., Кушнир В.В., Василенко Е.И. и др. Кардиология. 2022;62(8):65–68].
Автор для переписки	Козлова Екатерина Владимировна. Email: ekaterinavkozlova@yandex.ru

Фибромышечная дисплазия (ФМД) – редкое заболевание, представляющее собой идиопатическое поражение артерий мышечно-эластического типа не атеросклеротической и не воспалительной природы, характеризующееся аномальной пролиферацией клеток и нарушением структуры артериальной стенки, приводящее к сужению артерий среднего и малого калибра [1]. При ФМД выявляют локальное или мультифокальное поражение в виде сужений, аневризм, диссекций или извитости артерий. Анатомически пораженные участки могут иметь локальное сужение, аневризмоподобное выпячивание одной из стенок из-за неравномерности поражения, но чаще – чередование сужений и расширений [2]. Такое поражение имеет типичную картину при контрастных исследованиях в виде «нити бус», что является патогномичным признаком ФМД. ФМД диагностируется преимущественно у женщин моложе 30 лет (в 80–90%), чаще поражаются почечные артерии (ПА), экстракраниальные отделы сонных артерий и позвоночные артерии. Клинические проявления ФМД зависят от ее локализации [2, 3]. Описаны различные виды манифестации клинических проявлений ФМД ПА, в том числе инфаркт почки [4], разрыв ПА [5], но чаще всего выявляется реноваскулярная артериальная гипертензия (АГ) [3, 6–8], однако скрининговые ангиографии ПА у потенциальных доноров почки показали, что такие повреждения в 3–6% слу-

чаев могут протекать бессимптомно [9]. В данной статье представлен клинический случай ведения больной с ФМД ПА и реноваскулярной АГ.

Клинический случай

Больная Б., 35 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава РФ 12.05.2021 с жалобами на повышение артериального давления (АД) максимум до 190/120 мм рт. ст. Впервые эпизоды повышения АД до 140/90 мм рт. ст. зарегистрированы в 2011 году. В 2012 году во время 3-й беременности и в дальнейшем отмечалась стойкая гипертензия с максимальным АД до 190/120 мм рт. ст. В 2018 году при мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием выявлено локальное сужение правой ПА. Также проводилось исследование уровня ренина и альдостерона: ренин – 286,1 мкМЕ/мл, альдостерон – 385,1 пг/мл.

На момент поступления в отделение больная принимала кандесартан 16 мг в сутки, бисопролол 5 мг в сутки, тораемид 10 мг 2 раза в неделю. На фоне проводимой терапии АД преимущественно регистрировалось в пределах целевых значений.

При осмотре состояние пациентки удовлетворительное, частота сердечных сокращений 68 ударов в минуту, АД на обеих руках 116/70 мм рт. ст. Выяв-

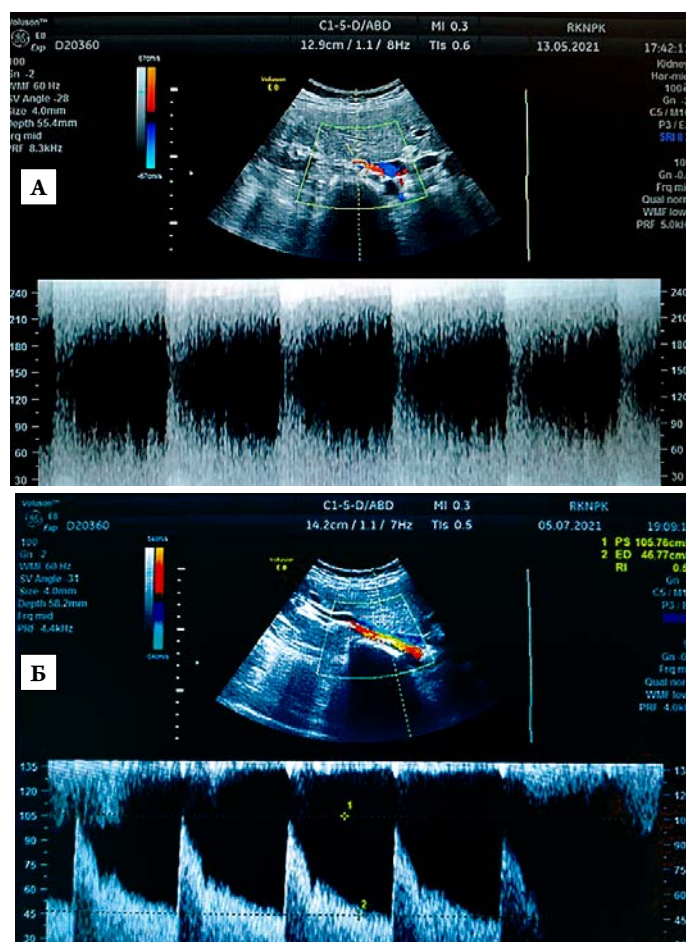
ялось начальное снижение выделительной функции почек (креатинин 88,9 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле СКД-ЕР1 – 72 мл/мин/1,73 м²). В серии анализов мочи признаков воспаления, гематурии и протеинурии не обнаружено. По данным трансторакальной эхокардиографии патологии не выявлено. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек и ПА выявлено уменьшение размеров правой почки без признаков нефросклероза, а также типичные для ФМД изменения в средних и дистальных сегментах ПА: неравномерно выраженное двустороннее расширение просвета артерий, цветовая турбулентность потока в артериях с уменьшением пульсации и сосудистый шум на спектрограммах [9, 10] (рис. 1А). По данным нефросцинтиграфии параметры почечного кровотока и фильтрационной функции правой почки снижены, имелись изменения экскреторной функции средней степени (табл. 1, рис. 2А и 2Б).

При ангиографии ПА выявлено наличие ФМД по мультифокальному типу обеих ПА с наличием стеноза >95% в среднем сегменте правой ПА (рис. 3А). В левой ПА гемодинамически значимого стенозирования не отмечено (рис. 4). Учитывая выявленное при обследовании уменьшение размеров правой почки и снижение ее функции, вероятную связь АГ с поражением ПА и потенциальную эффективность реваскуляризации, больной проведена транслюминальная баллонная ангиопластика (ТБА) правой ПА с использованием баллона с лекарственным покрытием, остаточный стеноз 20% (рис. 3Б). Вмешательство прошло без осложнений. Больной назначена двойная антиагрегантная терапия – ацетилсалициловая кислота (АСК) 300 мг однократно, затем 75 мг в сутки и клопидогрел 600 мг однократно, затем 75 мг в сутки в течение 6 недель, в дальнейшем рекомендовано продолжить прием АСК 75 мг в сутки. Всем пациентам с ФМД, при отсутствии противопоказаний, рекомендуется рассмотреть пожизненное назначение АСК, статины при отсутствии иных показаний в этом случае не назначаются [1].

После ТБА на фоне отмены гипотензивной терапии АД у больной стабилизировалось на уровне 120/80 мм рт.ст. Уровень креатинина снизился до 67 мкмоль/л (СКФ – 118 мл/мин/1,73 м²). По данным УЗИ ПА скоростные показатели и индексы периферического сопротивления правой почки соответствовали норме (рис. 1Б).

При обследовании артерий других бассейнов (УЗИ брахиоцефальных артерий, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, магнитно-резонансная томография головного мозга и интракраниальных артерий) патологии не выявлено.

Рисунок 1. Данные дуплексного сканирования правой почечной артерии до (А) и после транслюминальной баллонной ангиопластики (Б)



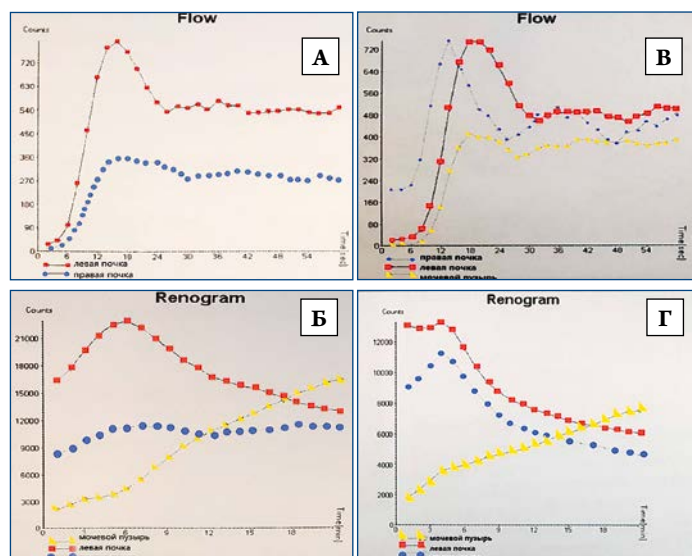
А – в импульсно-волновом режиме, при размещении контрольного объема внутри участка цветовой турбулентности, на спектрограмме зарегистрировано одновременное наличие прямого и обратного кровотока с нарушенной ровностью огибающей спектра и с высокой пиковой систолической скоростью до 210 см/с. При исследовании кровотока был слышен сосудистый шум, который виден на спектральной кривой в виде низкоскоростного сигнала, расположенного симметрично выше и ниже базовой линии. **Б** – после ТБА при цветовом доплеровском картировании просвет правой ПА полностью заполняется цветом и соответствует нормальной картине ламинарного потока, в импульсно-волновом режиме регистрируются спектрограммы нормального низкорезистивного кровотока с нормальной пиковой систолической скоростью кровотока – до 105 см/с.

Таблица 1. Нефроцинтиграфия исходно (14.05.2021) и через 6 недель после ТБА правой ПА (06.07.2021)

Параметры	14.05.2021		06.07.2021		Норма
	ЛП	ПП	ЛП	ПП	
Индекс перфузии	68%	32%	64%	36%	40–60%
Реноиндекс	67%	33%	54%	46%	43–57%
Период полувыведения, мин.	18	90	13	11	<12
СКФ мл/мин.	62	31	69	59	–
СКФ общая	93 мл/мин		128 мл/мин		>90

ЛП – левая почка; ПП – правая почка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТБА – транслюминальная баллонная ангиопластика, ПА – почечная артерия.

Рисунок 2. Нефросцинтиграфия исходно (А, Б) и через 6 недель после транслюминальной баллонной ангиопластики правой почечной артерии (В, Г)

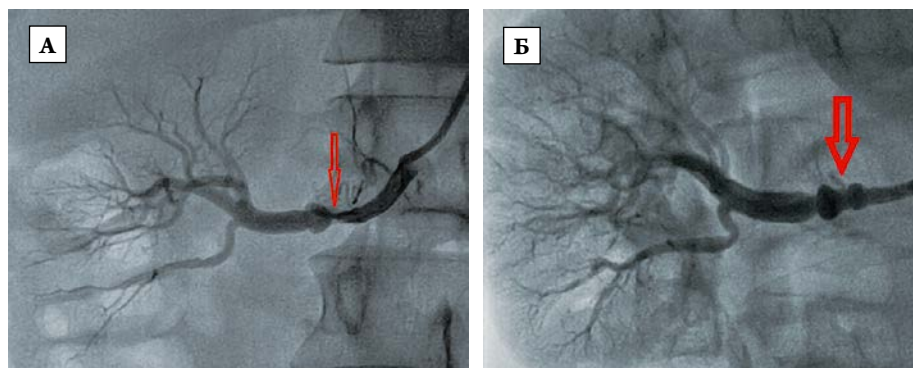


Больная выписана с диагнозом: ФМД обеих почечных артерий с гемодинамически значимым стенозом правой почечной артерии. Вазоренальная артериальная гипертензия. ТБА правой почечной артерии баллонным катетером с лекарственным покрытием AGENT 4,0×20 мм от 19.05.2021.

При контроле через 6 недель после ТБА выделительная функция почек сохранна (креатинин 71,5 мкмоль/л (СКФ – 92,4 мл/мин/1,73 м²)), отмечалось снижение уровня ренина, однако сохранялся повышенный уровень альдостерона. По данным УЗИ – картина восстановленного кровотока в правой ПА (рис. 1Б). При нефросцинтиграфии почек отмечалась положительная динамика в виде улучшения параметров почечного кровотока правой почки и ее фильтрационной и экскреторной функции (табл. 1, рис. 2В и 2Г).

Больной рекомендованы контроль АД, наблюдение кардиолога, нефролога, контроль уровня креатинина крови, проведение УЗИ почек и ПА 1 раз в 6 месяцев в течение 2 лет, далее ежегодно или чаще при наличии показаний.

Рисунок 3. Правая почечная артерия до (А) и после транслюминальной баллонной ангиопластики (Б)



Обсуждение

Выбор метода лечения при ФМД ПА зависит от значимости для течения АГ поражения ПА и кровоснабжаемой ею почки. Согласно литературным данным лишь у 36% пациентов после ТБА нормализуется АД [11], обычно потребность в возобновлении гипотензивной терапии возникает в течение года после вмешательства [1], 18% пациентов требуется повторная процедура [12], однако рандомизированные исследования не проводились.

Согласно консенсусу 2019 г. эндоваскулярное лечение при ФМД ПА может быть эффективно у пациентов с гемодинамически значимым стенозированием ПА и относительно коротким анамнезом АГ [1]. У пациентки Б. на фоне антигипертензивной терапии был достигнут достаточный гипотензивный эффект, что ставило под сомнение необходимость эндоваскулярного лечения. Однако у больной выявлялось снижение функции правой почки, уменьшение ее размеров, а молодой возраст и относительно короткий анамнез свидетельствовали в пользу вероятной связи АГ с поражением ПА и потенциальной эффективности реваскуляризации. В связи с этим было проведено ангиографическое обследование, подтверждена ФМД с достаточной визуализацией стеноза, проведено успешное ТБА в месте стеноза. АД нормализовалось без медикаментозной терапии. При контрольном обследовании через 6 недель выявлено восстановление функции правой почки по данным нефросцинтиграфии, а также значительное снижение уровня ренина, что в данном случае свидетельствует о выраженной роли стеноза ПА в его избыточной выработке.

В отделе ангиологии продолжается наблюдение за данной больной. В течение года уровень АД сохраняется в пределах нормальных значений.

Заключение

Фибромышечная дисплазия – редко встречающаяся патология, причины которой остаются не ясны. Рандо-

Рисунок 4. Левая почечная артерия



мизированные исследования отсутствуют. Решение о выборе метода лечения в каждом конкретном случае до сих пор остается предметом дискуссий.

На вышеописанном клиническом примере продемонстрирован порядок комплексного обследования боль-

ной, определившего выбор успешного метода лечения ФМД ПА.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 01.03.22

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gornik HL, Persu A, Adlam D, Aparicio LS, Azizi M, Boulanger M et al. First International Consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *Vascular Medicine*. 2019;24(2):164–89. DOI: 10.1177/1358863X18821816
2. Grishkevich A.A., Revishvili A.Sh., Zotikov A.E., Pokrovskiy A.V., Ardyrkhaev Z.A., Alekyan B.G. et al. Renal Vascular Surgery. – М.: Fund 'Russian Knights'; 2021. – 300 p. [Russian: Гришкевич А.А., Ревивили А.Ш., Зотиков А.Е., Покровский А.В., Адырхаев З.А., Алекаян Б.Г. и др. Хирургия почечных сосудов. – М: Фонд «Русские витязи»; 2021. – 300с]. ISBN 978-5-907245-46-4
3. Olin JW, Gornik HL, Bacharach JM, Biller J, Fine LJ, Gray BH et al. Fibromuscular Dysplasia: State of the Science and Critical Unanswered Questions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(9):1048–78. DOI: 10.1161/01.cir.0000442577.96802.8c
4. Khalid S, Daw J, Nautiyal A, Daw H. Fibromuscular Dysplasia Presenting as a Renal Infarct. *Cureus*. 2018;10(3):e2326. DOI: 10.7759/cureus.2326
5. Akel T, Elsayegh S. Renal Artery Rupture in Association With Fibromuscular Dysplasia. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2018;6:232470961876258. DOI: 10.1177/2324709618762585
6. Gasymov E.G., Abdulgasanov R.A. Fibromuscular dysplasia of renal arteries (modern methods of diagnosis and treatment). *Creative Cardiology*. 2018;12(1):62–9. [Russian: Гасымов Э.Г., Абдулгасанов Р.А. Фиброзно-мышечная дисплазия ПА (современные методы диагностики и лечения). *Креативная кардиология*. 2018;12(1):62–9]. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-62-69
7. Rodríguez Goyes JC, Jaramillo Gómez NI. Challenges in diagnosing and treating a patient with renal artery fibromuscular dysplasia: case report. *European Heart Journal - Case Reports*. 2019;3(1):yty144. DOI: 10.1093/ehjcr/yty144
8. Sakuma I, Saito J, Matsuzawa Y, Omura M, Matsui S, Nishikawa T. A Unique Case of Renovascular Hypertension due to Fibromuscular Dysplasia in an Extra-renal Artery. *Internal Medicine*. 2018;57(18):2689–94. DOI: 10.2169/internalmedicine.0023-17
9. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical recommendations. Chronic kidney disease. Av. at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. 2021. [Russian: Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2]
10. Delorme S, Debus J, Jenderka KV. Guide to ultrasound diagnostics. –М: MEDpress-inform; 2016. – 402 p. [Russian: Делорм С., Дебю Ю., Йендерка К-В. Руководство по ультразвуковой диагностике (перевод с немецкого). – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 402с]. ISBN 978-5-00030-281-1
11. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin P-F. Efficacy of Revascularization For Renal Artery Stenosis Caused by Fibromuscular Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2010;56(3):S25–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152918
12. Savard S, Steichen O, Azarine A, Azizi M, Jeunemaitre X, Plouin P-F. Association Between 2 Angiographic Subtypes of Renal Artery Fibromuscular Dysplasia and Clinical Characteristics. *Circulation*. 2012;126(25):3062–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117499

Эликвис®

апиксабан

Единственный ПОАК, который приводит к снижению рисков по трем показателям у пациентов с НФП^{1*}



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE

10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире

по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЗ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндотренирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапией апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндотренирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндотренирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS³⁻⁵. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11):981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

ОАК – оральные антикоагулянты, НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ВТЗ – венозная тромбоэмболия, ПОАК – прямая оральная антикоагулянт, АВК – антагонист витамина К.



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300
www.pfizer.com

PP-ELI-RUS-1214 04.03.2021

Бисопролол / Периндоприл

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ



ПРЕСТИЛОЛ®
10 мг/10 мг

Стабильная хроническая сердечная недостаточность

1 таблетка в день

АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

